



ISSN: 2309-2394
eISSN: 2310-2209

Журнал

клінічних та

експериментальних

медичних досліджень

Том 5, № 3

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 № 3' 2017

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

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

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

С. А. Семенчук

СУЧАСНІ АСПЕКТИ ПРОГНОСТИЧНОГО ЗНАЧЕННЯ ФАКТОРІВ РИЗИКУ В СЕРЦЕВО-СУДИННІЙ ПАТОЛОГІЇ 863

КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА

Л. М. Стрільчук, Д. І. Беш, О. І. Рафалюк

СКРИНІНГ ПАРАМЕТРІВ МЕТАБОЛІЗМУ, ЗАПАЛЕННЯ ТА ГЕМОСТАЗУ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ З РІЗНИМ СТАНОМ ЖОВЧНОГО МІХУРА, ЯКІ ПІДЛЯГАЛИ АОРТО-КОРОНАРНОМУ ШУНТУВАННЮ 874

І. О. Винниченко, Ю. В. Москаленко, С. В. Тарасенко, О. І. Винниченко, Л. Г. Пустовгар, О. М. Смородська, М. Ю. Сердюк

АНАЛІЗ ПОШИРЕНOSTІ РАКУ ЛЕГЕНІВ СЕРЕД ЖІНОК СУМСЬКОЇ ОБЛАСТІ 881

І. Д. Дужий, А. С. Ніколаєнко, В. М. Попадинець

АНАЛІЗ ДЕЯКИХ ПОКАЗНИКІВ ЗАХВОРЮВАНЬ ПЕРИФЕРІЙНИХ АРТЕРІЙ У СУМСЬКІЙ ОБЛАСТІ 891

О. Б. Лис, Я. Ф. Толстяк

ЕКСУДАТИВНИЙ ПЕРИКАРДИТ НА ТЛІ ГЕРПЕСВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ 6 ТИПУ 897

І. Г. Фоменко, Є. С. Шершнєва, О. Ю. Лопатка, Є. І. Дубовик, О. А. Обухова, В. Ю. Гарбузова

АНАЛІЗ АСОЦІАЦІЇ ПОЛІМОРФНИХ ВАРІАНТІВ BSM1, ARA1, TAQ1 ГЕНА VDR ІЗ РОЗВИТКОМ ХРОНІЧНОГО ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО ПАРОДОНТИТУ 901

І. І. Школьна, В. Е. Маркевич

ОСОБЛИВОСТІ ВМІСТУ ТА БАЛАНСУ ЗАЛІЗА, МІДІ ТА ЦИНКУ У ВОЛОССІ МАТЕРІВ ТА ЇХ НЕДОНОШЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ 910

М. В. Хижняк, Ю. Є. Педаченко, О. Ф. Танасійчук, А. М. Фурман, Ю. А. Боднарчук

ПУНКЦІЙНА ЛАЗЕРНА МІКРОДИСКЕКТОМІЯ: НАЙБЛИЖЧІ ТА ВІДДАЛЕНІ РЕЗУЛЬТАТИ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З МНОЖИННИМИ ГРИЖАМИ ШИЙНОГО ВІДДІЛУ ХРЕБТА 917

І. І. Білозецький

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ПРЕВЕНТИВНОЇ І ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОЇ АНАЛГЕЗІЇ ПРИ ПЕРЕЛОМАХ ЛИЦЬОВОГО СКЕЛЕТУ 924

Л. Н. Приступа, А. М. Бондаркова, І. О. Макагонов

ОПТИМІЗАЦІЯ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ ЗАЛЕЖНО ВІД GLN27GLU ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА B2-АДРЕНОРЕЦЕПТОРА 930

М. В. Франчук

ПОДАГРИЧНА НЕФРОПАТІЯ: ОЦІНКА ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКІВ МІЖ ПЕРЕБІГОМ ПОДАГРИ І РІВНЕМ МІКРОПРОТЕЇНУРІЇ 939

Г. А. Косова

ХАРАКТЕРИСТИКИ ДОБОВОГО ПРОФІЛЮ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ, ЩО АСОЦІЙОВАНІ ІЗ РОЗВИТКОМ ДІАСТОЛІЧНОЇ ДИСФУНКЦІЇ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА ПРИ ГІПЕРТОНІЧНІЙ ХВОРОБІ В ОСІБ СЕРЕДНЬОГО ТА ПОХИЛОГО ВІКУ 945

Б.О. Кошак

ВМІСТ ЦИРКУЛЮЮЧИХ ЕНДОТЕЛІАЛЬНИХ КЛІТИН В КРОВІ ЯК МАРКЕР ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ХВОРИХ НА АНКІЛОЗІВНИЙ СПОНДИЛОАРТРИТ 957

В. В. Кмита, А. М. Бондаркова, Н. Ю. Поліщук, Ю. А. Попович, Р. С. Лісних, Л. Н. Приступа

КЛАСТЕРИЗАЦІЯ ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ ІЗ УРАХУВАННЯМ ГЕНОТИПІВ ЗА ВСІІ ПОЛІМОРФІЗМОМ ГЕНА ГЛЮКОКОРТИКОЇДНОГО РЕЦЕПТОРА 964

С. І. Сміян, Л. В. Даньків

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ТЕРАПІЇ У ПАЦІЄНТІВ З РЕВМАТОЇДНИМ АРТРИТОМ В ПОЄДНАННІ З НЕАЛКОГОЛЬНИМ СТЕАТОГЕПАТИТОМ 974

ТЕОРЕТИЧНА ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

Л. М. Гуніна, Ю. Д. Вінничук, О. В. Носач, В. В. Безугла, К. В. Розова

МЕХАНІЗМИ ВПЛИВУ ПРЕПАРАТУ АТФ-ЛОНГ НА ПРАЦЕЗДАТНІСТЬ ТВАРИН ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ МОДЕЛЮВАННІ ФІЗИЧНИХ НАВАНТАЖЕНЬ 982

Abstract

S. A. Semenchuk,
National Pirogov Memorial Medical University, 56 Pirogov st., Vinnytsia, Ukraine, 21000

CURRENT ASPECTS OF PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF RISK FACTORS IN CARDIOVASCULAR PATHOLOGY (LITERATURE REVIEW)

Introduction. Coronary artery disease (CAD) is one of the important causes of cardiovascular morbidity and mortality globally, giving rise to more than 7 million deaths annually. In Ukraine, the number of patients increased by 60 332 person only in 2014.

Of the total cost of CVD in Europe, around 53 % (€ 111 billion) is due to health care costs, 26 % (€ 54 billion) to productivity losses and 21 % (€ 45 billion) to the informal care of people with CVD.

Evidence supports an association between CAD trends with major cardiovascular risk factors. Despite the rapid development of medical educational institutions on healthy lifestyle, the main reasons for the growth of cardiac pathology in Ukraine and abroad are modifiable factors of CVD, such as high blood pressure, diabetes, obesity, metabolic syndrome, abnormal lipids, tobacco use, and physical inactivity.

Comorbidity of chronic liver disease with cardiovascular diseases might be of particular interest to the study of cardiac problems. In this case the pathogenic mechanisms could be started and progress the condition of each disease.

The key links of the pathogenesis of these diseases are atherogenic dyslipidemia, chronic systemic inflammation, endothelial dysfunction and hemodynamic disturbances.

The most common form of chronic liver diseases is nonalcoholic fatty liver disease: its prevalence in different populations reaches 33 %, including among patients with obesity – 90 % of diabetes mellitus 2 type – 60–70 % with metabolic syndrome.

The findings of a literature review noticed the importance of assessing hepato-cardiac risk in patients with comorbidity CAD and liver pathology and optimization of drug therapy that will improve the course and prognosis of each disease.

Purpose. Summarize the data of the modern literature views on issue of risk factors in cardiovascular disease.

Keywords: coronary artery disease, comorbidity, risk factors, atherogenic dyslipidemia, endothelial dysfunction.

Corresponding author: semenchuksvetlana1989@gmail.com

Резюме**С. А. Семенчук,***Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, вул. Пирогова, 56, Вінниця, Україна, 21000***СУЧАСНІ АСПЕКТИ ПРОГНОСТИЧНОГО ЗНАЧЕННЯ ФАКТОРІВ РИЗИКУ В СЕРЦЕВО-СУДИННІЙ ПАТОЛОГІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)**

Стаття присвячена проблематиці коморбідності ішемічної хвороби серця із хронічною патологією печінки. За даними літературних джерел встановлено, що атерогенна дисліпідемія, хронічне системне запалення, ендотеліальна дисфункція та гемодинамічні порушення є ключовими ланками патогенезу цих захворювань. Отримані дані вказують на важливість оцінки гепато-кардіальних ризиків у таких хворих та оптимізацію фармакотерапії, що покращить перебіг та прогноз двох коморбідних станів.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, коморбідність, фактори ризику, атерогенна дисліпідемія, ендотеліальна дисфункція.

Резюме**С. А. Семенчук,***Вінницький національний медичний університет ім. Н. І. Пирогова, вул. Пирогова, 56, Вінниця, Україна, 21000***СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОГНОСТИЧЕСКОГО ЗНАЧЕНИЯ ФАКТОРОВ РИСКА В СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

Статья посвящена проблематике коморбидности ишемической болезни сердца с хронической патологией печени. По данным литературных источников установлено, что атерогенная дислипидемия, хроническое системное воспаление, эндотелиальная дисфункция и гемодинамические нарушения являются ключевыми звеньями патогенеза этих заболеваний. Полученные данные указывают на важность оценки гепато-кардиальных рисков у таких больных и оптимизации фармакотерапии, что улучшит течение и прогноз двух коморбидных состояний.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, коморбидность, факторы риска, атерогенная дислипидемия, эндотелиальная дисфункция.

Автор, відповідальний за листування: semenchuksvetlana1989@gmail.com

Вступ

Хвороби системи кровообігу за своєю поширеністю можуть бути порівняні до епідемії. За оцінками вчених, у 2013 році від серцево-судинних захворювань (ССЗ) померло 17,3 мільйона чоловік, що склало 30 % всіх випадків смерті в світі, з них 7,3 мільйона від ішемічної хвороби серця (ІХС), що включає інфаркт міокарда, а до 2030 році прогнозується, що ця частота складе близько 23600000 чоловік [21].

За даними European Cardiovascular Network 2017 року, кількість смертей від ССЗ вища у жінок (2,2 млн.), ніж у чоловіків (1,8 млн.). Щорічно 1,4 млн. чоловік помирають від ССЗ до 75 років, тоді як більше 700 000 – до 65 років. Відсоткове співвідношення кардіальної смертності у чоловіків до 65 років вдвічі вище [62].

В Україні спостерігається значний внесок ССЗ у формування показника «тягаря хвороб»

(DALY): у чоловіків він становить 27 %, у жінок – 33 %. З 2004 року прослідковується стійка тенденція до зростання захворювань органів системи кровообігу – за цей період вона збільшилася вдвічі (до 4972 випадки на 100 тис. населення у 2014 році), а їх поширеність – втричі (до 58429 на 100 тис.). У структурі захворюваності дорослого населення на ССЗ лідирують гіпертонічна хвороба (ГХ) – 41 %, ІХС – 28 %, цереброваскулярні захворювання (ЦВЗ) – 16 %. Поширеність ГХ серед населення за період 2004–2014 рр. зросла в 3,6 раз, ІХС – у 3,3 рази, ЦВЗ – у 2,4 рази. Особливо тривожить той факт, що захворювання системи кровообігу посідають перше місце у структурі первинної інвалідності дорослого населення України та його смертності. Протягом зазначеного періоду рівень смертності дорослого населення від ЗСК в Україні зріс удвічі [47].

Всі ССЗ з позиції соціальної значущості умовно можна поділити на три категорії:

- захворювання, що викликають короточасну втрату працездатності;
- захворювання, що є причиною інвалідизації населення;
- захворювання, що закінчуються летальним результатом.

Впродовж останніх 20 років кількість смертей від ССЗ у розвинених країнах світу зменшувалася, тоді як у країнах із середнім і низьким рівнями доходу зростала, і дуже швидкими темпами. Це пояснюється відсутністю профілактичного спрямування медицини в економічно нерозвинених країнах світу. Як результат – у таких країнах значна частка людей з високим ризиком розвитку ССЗ залишається невиявленою або не має достатнього доступу до первинного рівня надання медико-санітарної допомоги. За даними ВООЗ, у 2012 році в країнах з високим рівнем доходів частка випадків передчасної смерті від ССЗ становить лише 4 % (завдяки заходам профілактики і контролю), у країнах із низьким рівнем доходів – майже 42 %. Загалом понад 80 % смертей від ССЗ у світі припадає на країни з низьким та середнім рівнями доходів. З іншого боку, тягар ССЗ ще більше послаблює економіку держави. За оцінками експертів, неінфекційні захворювання, у тому числі й ССЗ, у країнах із низьким та середнім рівнями доходів можуть знизити валовий внутрішній продукт на 7 %, що пов'язано з численними випадками передчасної смерті. Тобто серцево-судинна патологія має не тільки негативні медико-соціальні наслідки, а й призводить до значних економічних втрат.

ССЗ обходяться економіці ЄС у 210 мільярдів євро в рік. З яких, близько 53 % (111 млрд. євро) припадає на витрати на охорону здоров'я, 26 % (54 млрд. євро) – на втрату продуктивності та 21 % (45 млрд. євро) – на догляд за пацієнтами з ССЗ.

Вважається, що в основі більшості ССЗ лежить атеросклероз, який протягом багатьох років протікає безсимптомно і, як правило, вже досить виражений до моменту появи клінічних проявів. У той же час на поширення ССЗ впливає спосіб життя і фізіологічні особливості людини.

Поширеність ІХС серед населення у віці 40–60 років становить 14,5 %. Щорічно в країні від первинного інфаркту міокарда помирає близько 25 % хворих, а від повторного – до 50 %. Най-

більш вагомими факторами ризику виникнення ІХС є гіпертонія, гіподинамія, надмірна маса тіла тощо [49].

Поняття фактори ризику було введено в практику наукових досліджень в кінці 40-х років і в даний час стало загальноприйнятим. У зв'язку з незалежним впливом на захворюваність і смертність необхідно вивчення цих факторів і контроль над ними на локальному, регіональному та національному рівнях в силу особливостей кожного з рівнів.

Фактори ризику – особливості організму, зовнішні впливи та/або їх взаємодії, що призводять до збільшення ризику виникнення захворювання, його

прогресуванню і несприятливого результату.

Сьогодні відомо понад 300 чинників ризику ССЗ, що включають як класичні, каузально пов'язані з захворюванням, так і нові.

Критерії факторів ризику:

- висока поширеність в більшості популяцій;
- вірогідний незалежний внесок у ризик розвитку ССЗ;
- зниження ризику при контролі цих факторів.

Серед факторів ризику ССЗ розрізняють:

- модифіковані;
- немодифіковані (вік, стать, генетична схильність).

Найбільший інтерес для профілактичної медицини представляють модифіковані фактори ризику. Їх можна розділити на фактори, пов'язані зі способом життя і навколишнім середовищем, які при взаємодії із генетичними, ведуть до появи біологічних факторів ризику, через які й відбувається їх реалізація в захворювання [24, 56].

Всупереч стрімкому розвитку просвітницької роботи медичних закладів щодо здорового образу життя, основними причинами росту кардіальної патології в Україні та світі залишаються модифіковані фактори ССЗ, а саме:

- Збільшення споживання жирів і калорій за останні два десятиліття.
- Куріння залишається однією з ключових проблем громадської охорони здоров'я в Європі як для чоловіків так і для жінок
- Ключовим фактором ризику фатальних серцево-судинних подій залишається високий САТ
- Низька фізична активність (жінки менш активні ніж чоловіки)

- За останні 30 років середній рівень споживання алкоголю в Європі знизився незначно
- Стандартизовані за віком показники середнього загального холестерину в крові за останні 30 років зменшилися майже у всіх європейських країнах
- Високі рівні ожиріння як у дорослих, так і у дітей.
- Висока поширеність діабету (за останні 10 років збільшилася на 50 %)

Метою нашого дослідження є узагальнення даних літературних джерел щодо сучасних поглядів на прогностичне значення гепатокардіальних факторів ризиків у хворих із серцево-судинною патологією.

Результати дослідження

Особливий інтерес у вивченні кардіальної проблематики представляє поєднання хронічної патології печінки з серцево-судинними захворюваннями.

У цьому випадку можливий запуск патогенетичних механізмів, виникнення та прогресування кожної патології, їх взаємний обтяжувальний вплив на клінічну динаміку один одного.

Тривала патогенетично обумовлена багатокомпонентна терапія даної патології є життєво необхідною. Численні дослідження підтвердили ефективність антиагрегантної, ліпідознижуючої, гіпотензивної, антиаритмічної терапії при первинній та вторинній профілактиці серцево-судинних катастроф, проте безпечність даних груп препаратів, особливо за умови їх комбінування, сумнівна.

Враховуючи детоксикаційну роль печінки, можна стверджувати, що не існує лікарських препаратів, які при певних умовах не викликали б порушення її функцій. Так, при одночасному прийомі 6 і більше препаратів, ймовірність побічної дії складає близько 80 %. Підвищення рівня амінотрансфераз може спостерігатися при прийомі таких обов'язкових препаратів при лікуванні ІХС як аміодарон, статини, аспірин. Ізольований цитолітичний синдром при тривалому прийомі лікарських препаратів, які метаболізуються в печінці, можуть сприяти розвитку гепатиту з трансформацією в цироз, який в 30 % випадків протікає безсимптомно.

Найчастішою формою хронічної патології гепатобіліарного тракту є неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП): її поширеність у різних популяціях сягає 33 %, у тому числі серед хворих на ожиріння – 90 %, з цукровим діабетом (ЦД)-го типу – 60–70 %, з метаболічним синдромом (МС) – до 100 % [4, 7, 10, 17, 63].

Згідно Фремінгемського дослідження, PRO-CAM, АТР III ризик виникнення патології системи кровообігу протягом 10 років достовірно вище у хворих із НАЖХП у порівнянні зі здоровими [32, 37].

N. Rafiq і спіавт. у 2009 році опублікували у журналі *Clinical Gastroenterology and Hepatology* дані 14-річного спостереження за 173 пацієнтами з підтвердженою біопсією НАЖХП, у яких ССЗ були найбільш частою причиною смерті [45].

В Шрі-Ланці було проведено дослідження, в ході якого спостерігали 120 пацієнтів із не фатальним гострим коронарним синдромом. Виявилось, що пацієнти з НАЖХП мали високий прогнозований ризик смерті від гострого коронарного синдрому і потребували більш агресивного лікування ІХС [41].

У дослідженні 14874 фінських чоловіків і жінок середнього віку, навіть незначне підвищення рівня гамма-глутамілтранспептидази (ГГТ), було незалежно пов'язано із підвищеним ризиком розвитку ішемічного інсульту, незалежно від гендерної приналежності [61].

Серед 7613 британських чоловіків середнього віку, з періодом проспективного спостереження 11,5 років, підвищені рівні ГГТ виступали в якості незалежного предиктора значного збільшення смертності від усіх причин і смертності від ІХС [58].

У дослідженнях Kozakova M. показано, що сироватковий рівень ГГТ може виступати в якості маркера асоціації із стеатогепатозом і розвитком раннього атеросклерозу [53].

Дослідження Feitosa [17] показали, що рівень АЛТ ≥ 40 МО/л можна розглядати як предиктор високої розповсюдженості ІХС у чоловіків, в той час як питома вага жиру в печінці, за даними комп'ютерної томографії не була значимою. Akın L із співавторами [1] показав, що навіть діти і підлітки з ожирінням в асоціації із НАЖХП мають ризик ранніх атеросклеротичних змін, що вимагає додаткового проведення ультразвукового дослідження печінки у даній категорії пацієнтів, так як тільки проведення печінкових проб може бути недостатнім в оцінці наявності НАЖХП.

Targher із співавторами [54], за результатами проспективного спостереження за 702 пацієнтами, показав значне збільшення ризику фібриляції передсердь при НАЖХП.

У дослідженні CARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adults) субклінічна систолічна дисфункція, діастолічна дисфункція лівого шлуночка, порушення релаксації, підвищений тиск наповнення ЛШ були найбільш поширеними у пацієнтів із НАЖХП, в порівнянні з контрольною групою. Ці результати дозволили авторам зробити висновок, що у пацієнтів із НАЖХП поряд зі структурно-функціональними порушеннями в печінці існують порушення серцевого метаболізму, які можуть передувати розвитку функціональної і структурної перебудови серця [17].

В. П. Шипулін та співавт. вивчали особливості стану серцево-судинної системи у хворих із хронічним стеатогепатозом протягом двох років та з'ясували, що у даної категорії хворих переважав 1 тип діастолічної дисфункції – прогресуючого порушення релаксації. Поряд із цим, авторами виявлено збільшення жорсткості міокарда, про що свідчило подовження часу ізольованої релаксації ЛШ (IVRT) і часу уповільнення ранньо-діастолічного наповнення ЛШ (DT) [48].

Ряд останніх досліджень демонструють кореляцію між НАЖХП і потовщенням інтими каротидних артерій [16, 29, 31, 44, 54] як раннього прояву субклінічного атеросклерозу.

У 2016 році в Туреччині Ozturk H. із співавторами дослідили вплив НАЖХП у 224 пацієнтів із інфарктом міокарду та її зв'язок з потовщенням інтими сонної артерії. Виявилось, що пацієнти з важкою ІХС, частіше мали НАЖХП, крім того, гепатостеатоз корелював із нестабільністю коронарних бляшок та високим жировим об'ємом [39].

Мета аналіз, що включив дослідження випадок-контроль і перехресні дослідження (3497 пацієнтів) показав, що у пацієнтів із НАЖХП розвивається потовщення інтими сонних артерій в середньому на 13 % [2], а мета-регресійний аналіз продемонстрував кореляцію потовщення інтими сонних артерій із підвищенням трансаміназ сироватки крові у пацієнтів із НАЖХП.

Дослідження ROMICAT II у 2015 році показало, що у пацієнтів із НАЖХП бляшка високого ризику зустрічалась частіше, ніж у пацієнтів які не мали НАЖХП (59,3 % проти 19,0 %, $p < 0,001$) [44].

В. Baharvand-Ahmadi та співавт., досліджуючи 170 пацієнтів із ІХС, виявили, що 47% з них мали НАЖХП [4].

Крім того, існує кореляція між важкістю морфологічних змін при НАЖХП та ступенем гіпертрофії судинної стінки сонних артерій незалежно від класичних факторів ризику [27].

Ключові патогенетичні ланки коморбності ССЗ та патології печінки:

- Атерогенна дисліпідемія
- Хронічне системне запалення
- Гемодинамічні механізми серцевої недостатності

Атерогенна дисліпідемія.

Найчастішим варіантом атерогенної дисліпідемії є «ліпідна тріада»: гіпертригліцеридемія, низький рівень холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) і підвищення фракції ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ). При цьому кожна складова цієї тріади – незалежний фактор ризику ІХС [9].

Показано, що при підвищенні рівня загального холестерину (ХС) більше 8,5 ммоль/л у 4 рази зростає ризик фатальних кардіоваскулярних захворювань, а при поєднанні з артеріальною гіпертензією (АГ) – в 9 разів, в разі наявності трьох факторів ризику: гіперхолестеринемії, куріння і АГ – в 16 разів [14].

В оцінці атерогенезу особливої уваги заслуговують ліпопротеїди низької та високої щільності.

Підвищення концентрації ХС ЛПНЩ у крові, що викликане їх надлишковим синтезом чи зниженням катаболізму, пов'язане з атеросклерозом, в тому числі через здатність затримуватись в інтимі артерій. Ця особливість характерна в першу чергу для окиснених ЛПНЩ, які формуються в процесі їх проникнення через ендотелій. Внаслідок ПОЛ порушується взаємодія ЛПНЩ із рецепторами печінки, як наслідок вони стають активними хемоатрактантами для моноцитів. Активовані моноцити проникають в субендотеліальний простір судин, перетворюючись в макрофаги, які фагоцитують модифіковані ЛПНЩ та трансформуються у піністі клітини. Активовані моноцити і піністі клітини вивільняють біологічно активні речовини: фактори росту, прозапальні цитокіни, молекули адгезії. Внаслідок чого, значно підвищується проникність ендотелію і підсилюється ріст атеросклеротичної бляшки, що в результаті приводить до звуження просвіту судини і розриву покривки бляшки з утворенням внутрішньосудинного тромбу [3, 35].

ЛПВЩ відомі як єдиний клас антиатерогенних ліпопротеїдів. Синтез ЛПВЩ відбувається переважно в печінці. Ліпопротеїди цього класу виконують важливу функцію – евакуюють надлишки холестерину із судинної стінки та тканин: ЛПВЩ транспортують 20–30 % ХС. Припускають, що ЛПВЩ сприяють зниженню швидкості окиснення ЛПНЩ і зменшенню проявів ендотеліальної дисфункції. Встановлена зворотна залежність між рівнем ХС ЛПВЩ в плазмі і ризиком розвитку атеросклерозу: чим нижчий вміст ЛПВЩ, тим вище ймовірність розвитку атеросклерозу [1, 56].

Ще однією важливою функцією печінки в аспекті регуляції ліпідного обміну є зв'язування потенційно токсичних вільних жирних кислот (ВЖК) [20].

В умовах інсулінорезистентності та гіперінсулінемії в печінці посилюється синтез тригліцеридів, зростає секреція ЛПДНЩ і апо-В, знижується активність ліпопротеїдліпази, що призводить до уповільнення катаболізму ЛПДНЩ і ліпідів, які надходять з кишечника в складі хіломікронів та їх залишків; підвищується активність печінкової ліпази і прискорюється гідроліз збагачених тригліцеридами ЛПВЩ і ЛПНЩ; утворюються модифіковані ЛПНЩ і знижується рівень ХС ЛПВЩ.

Порушення ліпідного обміну, з іншого боку, сприяють розвитку патології гепато-біліарної системи:

- 1) Підвищення насичення жовчі ліпідами, зниження холато-холестеролового коефіцієнта, схильність до конкрементоутворення;
- 2) Підвищення надходження ліпідів у стінку жовчного міхура (ЖМ) із формуванням його холестерозу;
- 3) Зниження скоротливої здатності ЖМ (формування гіпокінетичної дискінезії ЖМ);
- 4) Розвиток асептичного запалення [23].

Всі ці порушення призводять до розвитку атерогенної дисліпідемії, яка характеризується: гіпертригліцеридемією, підвищеним рівнем ХС ЛПНЩ, зниженням концентрації ХС ЛПВЩ, підвищенням рівня апо-В, збільшенням вмісту атерогенних малих щільних частинок ЛПНЩ, а також високим рівнем ВЖК в плазмі і вираженим підвищенням рівня ліпопротеїдів, багатих тригліцеридами, в постпрандіальний період.

Системне запалення.

Взаємозв'язок запалення і атеросклерозу є темою наукової дискусії впродовж більше 150 років. У 1825 році зв'язок атеросклерозу і запалення зазначив Rayer, кілька десятиліть пізніше Virchow поклав цей принцип в основу теорії атеросклерозу. Більш ніж через 100 років Ross вказав, що виникнення місцевого запалення у відповідь на різноманітні метаболічні, механічні, хімічні або вірусні ушкодження може служити причиною атеросклерозу. Ця гіпотеза «реакції на пошкодження» полягає в тому, що порушення цілісності ендотелію призводить до секреції факторів росту, міграції моноцитів і втреті-решт до утворення жирових прожилків і атеросклеротичних бляшок [5, 8, 64].

Дані численних досліджень свідчать на користь безпосередньої участі локального і системного запалення в ініціації і прогресуванні атеросклерозу і його ускладнень [6, 22, 55].

Етіологією ХСЗ є перекисне окиснення високоатерогенних ліпідів, що призводить як до ендотеліальної дисфункції, шляхом зниження синтезу оксиду азоту і гіперпродукції вазоконстрикторів і проагрегантів, так і до некрозу гепатоцитів [18, 19, 43].

Системне запалення при атеросклерозі закономірно відзначається у пацієнтів ще навіть без клінічних проявів ІХС і корелює з найважливішими факторами ризику атеросклерозу – курінням, артеріальною гіпертензією, віком [36, 39, 40, 57]. Наявність запального компонента має важливе значення в процесі переходу стабільної атеросклеротичної бляшки в нестабільний стан, що характеризується її розривом і утворенням тромбу.

Підвищене утворення характерних для гострої фази білків і цитокінів із місцевим накопиченням клітин запалення у пацієнтів із гострим коронарним синдромом, нестабільною стенокардією [15, 20, 34].

Виявлено, що у пацієнтів із стабільною стенокардією напружи по мірі збільшення кількості враження коронарних артерій відмічається достовірний ріст маркерів системного запалення: СРБ, ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП-а, рівень розчинних молекул адгезії sICAM-1) та зниження рівнів проти-запальних цитокінів: ІЛ-4 та ІЛ-10, що свідчить про присутність системного запалення у хворих без дестабілізації атеросклеротичного процесу [12, 51].

Ендотеліальна дисфункція (ЕД):

ЕД є ключовою патогенетичною ланкою та раннім маркером субклінічного атеросклерозу. Завдяки потужній секреції вазоактивних речовин, які умовно можна розділити на вазодилататори і антиагреганти (NO, брадикінін, простагліцин, простагландин E2, ендотеліальний фактор гіперполяризації), вазоконстриктори і проагреганти (ендотелін-1, ангіотензин II, серотонін, простагландин F2 α , лейкотрієни C4, D4, тромбоксан A2), гепарин, активатори плазміногену, фактори росту, ендотелій регулює місцеві процеси гемостазу, проліферації, міграції клітин крові в судинну стінку та судинний тонус [11, 14, 31].

Підвищення рівня холестерину і ліпопротеїдів низької щільності призводить до порушення синтезу NO і пригнічення NO-синтази, що є ключовим моментом в патогенезі атеросклерозу. Дисфункція ендотелію, яка при цьому розвивається, сприяє вазоконстрикції, вивільненню вазоактивних медіаторів, сприяє адгезії лейкоцитів, стимулює ремоделювання судинної стінки та експресію прозапальних генів, адгезію і агрегацію тромбоцитів, а також міграцію та проліферацію гладко-м'язових клітин [18, 19].

NO синтезується під впливом фермента NO-синтази (NOS) при метаболізмі L-аргініну до L-цитруліну і впливає не лише на гладенькі м'язи судин, але й на тонус сфінктера Оді, зокрема на його релаксацію за гуанілатциклазним механізмом [2], кінетику жовчного міхура, його скоротливу здатність.

В патогенезі ЕД важливу роль грає інсуліно-резистентність (ІР), яка супроводжує НАЖХП. Інсулін має здатність активувати NOS, тому при розвитку ІР виникає порушення синтезу NO. Крім того, є дані про зв'язок ЕД, зі зниженою продукцією оксиду азоту та прогресуванням цирозу печінки, внаслідок резистентності судинної стінки, що призводить до портальної гіпертензії, а також до розвитку фіброзу через активацію зірчастих клітин печінки [53].

В дослідженні М. Persico вивчалась функція NOS та її зв'язок із НАЖХП у 54 пацієнтів із гістологічно верифікованим стеатозом печінки. Всім пацієнтам було виміряно судинну реактивність, індуковану тромбоцитами. Для оцінки функції NOS в тромбоцитах та зразках печінки був проведений імуноблотинг для тромбоцитарної фосфорильованої eNOS та імуногістохімія для p-eNOS печінки. Додатково було проведено тест реактивної гіперемії на плечовій артерії. В ході досліджено виявлено, що у пацієнтів із

НАЖХП відмічається знижена судинна реактивність, індукована тромбоцитами ($p < 0,001$) в асоціації з порушенням p-eNOS як у тромбоцитах, так і в печінці ($p < 0,001$) [42].

Доведено пряму залежність між тяжкістю НАЖХП, порушенням функції ендотелію і серцево-судинним ризиком. Так як оксид азоту не можливо безпосередньо виміряти, тому про його рівень може свідчити опосередковано по вмісту асиметричного диметиларгініну, який є інгібітором NO-синтази [33].

T. Dogru. у 2012 році наглядно продемонстрував кореляцію дисфункції ендотелію із НАЖХП [13].

За даними коронарографії тяжкість ІХС корелювала з проявами НАЖХП, але не з традиційними факторами ризику [7].

Гемодинамічні механізми СН:

Морфологічні зміни в печінці при загальних порушеннях кровообігу гострого і хронічного характеру умовно підрозділяють на 4 групи:

- 1) обумовлена утрудненням відтоком крові (правошлуночкова недостатність);
- 2) викликана зменшенням притоком крові (лівошлуночкова недостатність);
- 3) пов'язана із первинними внутрішньодільковими порушеннями кровообігу (внутрішньопечінковий блок, хвороба Бадда-Кіарі та ін.);
- 4) обумовлена бівентрикулярною недостатністю [4].

Як відомо, одним із провідних ланок патогенезу ушкодження печінки при ІХС є гіпоксія. Потреба печінки в кисні співставна з потребою мозку і серця, тому гіпоксія істотно впливає на її функції [26]. Додатковий пошкоджуючий ефект надає недостатня кількість субстратів і метаболічні порушення. При цьому спостерігається припинення окисного фосфорильовання в мітохондріях, порушення функції мембран і синтезу білка, іонного балансу гепатоцитів і надмірне утворення вільних радикалів.

При порушеннях кровообігу в печінці розвивається гепатоцелюлярна енергетична недостатність, яка морфологічно проявляється у вигляді дистрофії різного ступеня вираженості.

На більш пізніх стадіях розладів кровообігу відбувається збільшення дистрофічних змін аж до вогнищевих некрозів з подальшим розвитком склерозу центральних і збірних вен, портальних трактів, що називають "застійним фіброзом печінки" [50].

З іншого боку, в літературі зустрічаються дані про вплив стеатозу печінки на розвиток ранньої серцевої недостатності [25, 47, 52]. Вчені із штату Массачусетс у 2017 році провели дослідження, в якому дослідили 65 пацієнтів із підтвердженим неалкогольним статогепатитом без серцевої недостатності, яким було проведено ехокардіографія. В ході дослідження було

виявлено, що у пацієнтів із НАЖХП був збільшений розмір лівого передсердя ($28,6 \text{ мл/м}^2$ проти $24,8 \text{ мл/м}^2$, $p < 0,0001$) та маса лівого шлуночка ($82,6 \text{ г/м}^2$ проти $78,6 \text{ г/м}^2$, $p < 0,0001$), крім того, у цих пацієнтів НАЖХП асоціювалась із діастолічною дисфункцією (індекс E:A, $r = -0,31$; $p = 0,037$) [59].

Висновки

Проблема коморбідності ІХС із хронічною патологією печінки викликає значний інтерес. У цьому випадку можливі запуск патогенетичних механізмів, виникнення та прогресування кожної патології, їх взаємний обтяжуючий вплив на клінічну динаміку один одного.

Ключовими ланками патогенезу цих захворювань є атерогенна дисліпідемія, хронічне сис-

темне запалення, ендотеліальна дисфункція та гемодинамічні порушення.

Отримані дані з огляду літератури по проблематиці коморбідності ІХС та хронічних дегенеративних захворювань печінки вказують на важливість оцінки гепато-кардіальних ризиків у таких хворих та оптимізацію фармакотерапії, що покращить перебіг та прогноз двох коморбідних станів.

References (список літератури)

1. Akın L. Fatty liver is a good indicator of subclinical atherosclerosis risk in obese children and adolescents regardless of liver enzyme elevation. *Acta Paediatr.* 2013;102:107–113.
2. Ampuero J, Gallego-Durán R, Romero-Gómez M. Association of NAFLD with subclinical atherosclerosis and coronary artery disease: meta-analysis. *Rev. Esp. Enferm. Dig.* 2015;107(1):10–6.
3. Antopol'skaya YeV, Shveyinov IA. [Morphological changes in the liver and organs of immunogenesis in cardiovascular diseases]. *Kursk Scient. and Pract. Bulletin "The Man and His Health"*. 2006;4:25–28.
4. Baharvand-Ahmadi B, Sharifi K, Namdari M. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease on patients with coronary artery disease. *ARYA Atheroscler.* 2016;12(4):201–205.
5. Bailey KA, Haj FG, Simon SI, Passerini AG. Atherosusceptible Shear Stress Activates Endoplasmic Reticulum Stress to Promote Endothelial Inflammation. *Sci Rep.* 2017 Aug 15;7(1):8196. doi: 10.1038/s41598-017-08417-9.
6. Baumgartner R, Forteza MJ, Ketelhuth DFJ. Enhanced inflammatory response in patients with preinfarction unstable angina. *Cytokine.* 2017 Sep 9. pii: S1043-4666(17)30259-4. doi: 10.1016/j.cyt.2017.09.004.
7. Berry C, Tardif JC, Bourassa MG. Coronary heart disease in patients with diabetes: part I: recent advances in prevention and noninvasive management. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007;49(6):631–42.
8. Bories GFP, Leitinger N. Macrophage metabolism in atherosclerosis. *FEBS Lett.* 2017 Aug 10. doi: 10.1002/1873-3468.12786.
9. Bueverova EL, Drapkina OM, Ivashkin VT. [Atherogenic dyslipidemia and liver]. *Ros. med. News.* 2008;13(1):17–23.
10. Bugianesi E, Gastaldelli A. Hepatic and cardiac steatosis: Are they coupled? *Heart Fail. Clin.* 2012;8:663–670.
11. Colak Y, Senated E, Yesil A, et al. Assessment of endothelial dysfunction in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Endocrine.* 2013;43(1):100 – 107.
12. Damnjanović G, Jelić M, Dindić B, Ilić S. [Serum concentration of soluble adhesive molecules in patients with different forms of coronary artery disease]. *Vojnosanit Pregl.* 2009;66(4):265–70.
13. Dogru T, Genc H, Tapan S, et al. Elevated asymmetric dimethylarginine in plasma: An early marker for endothelial dysfunction in non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetes Research and Clinical Practice.* 2012;96(1):47–52.
14. Drapkina OM, Korneeva ON [Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovas-



- cular risk: the influence of the female]. *Pharmateka*. 2010;15:28–33.
15. Dullaart RP, de Vries R, Sluiter WJ, et al. High plasma C-reactive protein (CRP) is related to low paraoxonase-I (PON-I) activity independently of high leptin and low adiponectin in type 2 diabetes mellitus. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;70(2):221–6.
 16. Fadeyenko GD, Solomentseva GD, Fadeenko TA, Dovganiuk IE. [Early signs of atherosclerosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease]. *Modern Gastroenterol*. 2014;4(78):32–37.
 17. Feitosa MF, Reiner AP, Wojczynski MK, Graff M, North KE, Carr JJ, Borecki IB. Sex-influenced association of nonalcoholic fatty liver disease with coronary heart disease. *Atherosclerosis*. 2013;227:420–424.
 18. Ferderbar S, Pereira EC, Apolinário E, et al. Cholesterol oxides as biomarkers of oxidative stress in type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev*. 2007;23(1):35–42.
 19. Frostegård J. Immunity, atherosclerosis and cardiovascular disease. *BMC Med*. 2013;11:117. doi: 10.1186/1741-7015-11-117.
 20. Hadj Ahmed S, Kaoubaa N, Kharroubi W, Zarrouk A, Najjar MF, Batbout F, Gamra H, Lizard G, Hammami M. Association of plasma fatty acid alteration with the severity of coronary artery disease lesions in Tunisian patients. *Lipids Health Dis*. 2017 Aug 14;16(1):154. doi: 10.1186/s12944-017-0538-y.
 21. Hala el-Mesallamy H, Suwailem S, Hamdy N. Evaluation of C-reactive protein, endothelin-1, adhesion molecule(s), and lipids as inflammatory markers in type 2 diabetes mellitus patients. *Mediators Inflamm*. 2007;2007:73635.
 22. Handzyuk VA. [Analysis of the incidence of ischemic heart disease in Ukraine]. *Ukr. J. of Cardiol*. 2014;3:45–52.
 23. Hansson GK. Inflammation and Atherosclerosis - The End of a Controversy. *Circulation*. 2017 Sep 15. pii: CIRCULATIONAHA.117.030484. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030484.
 24. Huhlina OS, Gorbatiuk IB, Bobyk NV, Syrota CA [Pathogenetic mechanisms and risk factors of interchange of chronic cholecystitis, gallbladder cholesterosis of obesity and coronary heart disease]. *Buk. Med. J*. 2015;5;2(52):267–271.
 25. Joseph P¹, Leong D², McKee M², Anand SS², Schwalm JD², Teo K², Mentz A², Yusuf S². Reducing the Global Burden of Cardiovascular Disease, Part 1: The Epidemiology and Risk Factors. *Circ Res*. 2017 Sep 1;121(6):677–694. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.308903.
 26. Jung JY, Park SK, Ryoo JH, Oh CM, Kang JG, Lee JH, Choi JM. Effect of non-alcoholic fatty liver disease on left ventricular diastolic function and geometry in the Korean general population. *Hepatol Res*. 2017 May;47(6):522–532. doi: 10.1111/hepr.12770.
 27. Kang HH, Kim IK, Lee HI, Joo H, Lim JU, Lee J, Lee SH, Moon HS. Chronic intermittent hypoxia induces liver fibrosis in mice with diet-induced obesity via TLR4/MyD88/MAPK/NF-κB signaling pathways. *Biochem Biophys Res Commun*. 2017 Aug 19; 490(2):349–355.
 28. Kolesnikova EV. [Non-alcoholic fatty liver disease and arterial hypertension: what have we achieved in understanding the problem]. *Ukr. med. J*. 2014;3:61–66.
 29. Kozakova M, Palombo C, Paterni M et al. Fatty liver index, gamma-glutamyltransferase and early carotid plaques. *Hepatology*. 2012;55(5):1406–1415.
 30. Kucukazman M, Ata N, Yavuz B, et al. Evaluation of early atherosclerosis markers in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Eur. J. of Gastr. and Hepat*. 2013;25:147–151.
 31. Kuriata AV, Grechanik MM. [Functional state of vascular endothelium in patients with coronary heart disease in combination with non-alcoholic fatty liver disease depending on body weight and the effect of statin therapy]. *Zaporozhye Med. J*. 2015;1(88):14–19.
 32. Li X, Xia M, Ma H, et al. Liver fat content is associated with increased carotid atherosclerosis in a Chinese middle-aged and elderly population: the Shanghai



- Changfeng study. *Atherosclerosis*. 2012;224:480–485.
33. Long MT, Pedley A, Massaro JM, Hoffmann U, Fox CS. The Association between Non-Invasive Hepatic Fibrosis Markers and Cardiometabolic Risk Factors in the Framingham Heart Study. *PLoS One*. 2016 Jun 24;11(6):e0157517. doi: 10.1371/journal.pone.0157517.
 34. Lyadoshchuk VA, Denisenko AD. [The content of asymmetric dimethylarginine in the blood plasma of patients with coronary heart disease]. *Med. acad. J*. 2011;11(1):30–33.
 35. Mackness B, Hine D, McElduff P, et al. High C-reactive protein and low paraoxonase1 in diabetes as risk factors for coronary heart disease. *Atherosclerosis* 2006;186(2):396–401.
 36. Mak KH, Bhatt DL, Shao M et al. The influence of body mass index on mortality and bleeding among patients with or at high-risk of atherothrombotic disease. *Eur. Heart J*. 2009;30(7):857–865.
 37. Mangge H, Almer G, Truschnig-Wilders M, et al. Inflammation, adiponectin, obesity and cardiovascular risk. *Curr Med Chem*. 2010;17(36):4511–20.
 38. Motamed N, Rabiee B, Poustchi H, Dehestani B, Hemasi GR, Khonsari MR, Maadi M, Saeedian FS, Zamani F. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and 10-year risk of cardiovascular diseases. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2017 Feb;41(1):31–38. doi: 10.1016/j.clinre.2016.07.005.
 39. Mozos I, Malainer C, Horbańczuk J, Gug C, Stoian D, Luca CT, Atanasov AG. Inflammatory Markers for Arterial Stiffness in Cardiovascular Diseases. *Front Immunol*. 2017 Aug 31;8:1058. doi: 10.3389/fimmu.2017.01058.
 40. Öztürk H, Gümrükçüoğlu HA, Yaman M. Hepatosteatoz and carotid intima-media thickness in patients with myocardial infarction. *J Med Ultrason*. 2016;43(1):77–82. doi: 10.1007/s10396-015-0649-x.
 41. Pejkov H, Kedev S, Panov S, Srbínovska-Kostovska E, Lang I. Atherosclerosis of coronary blood vessels - local or systemic inflammation? *Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki)*. 2013;34(3):5–11.
 42. Perera N, Indrakumar J, Abeysinghe W. Non-alcoholic fatty liver disease increases the mortality from acute coronary syndrome: an observational study from Sri Lanka. *BMC Cardiovasc Disord*. 2016;16:37.
 43. [42] Persico M, Masarone M, Damato A, Ambrosio M, Federico A, Rosato V, Bucci T, Carrizzo A, Vecchione C. Non alcoholic fatty liver disease and eNOS dysfunction in humans. *BMC Gastroenterol*. 2017;17(1):35. doi: 10.1186/s12876-017-0592-y.
 44. Pilely K, Fumagalli S, Rosbjerg A, Genster N, Skjoedt MO, Perego C, Ferrante AMR, De Simoni MG, Garred P. C-Reactive Protein Binds to Cholesterol Crystals and Co-Localizes with the Terminal Complement Complex in Human Atherosclerotic Plaques. *Front Immunol*. 2017 Aug 29;8:1040. doi: 10.3389/fimmu.2017.01040.
 45. Puchner SB, Lu MT, Mayrhofer T. High-risk coronary plaque at coronary CT angiography is associated with nonalcoholic fatty liver disease, independent of coronary plaque and stenosis burden: results from the ROMICAT II trial. *Radiology*. 2015;274(3):693–701. doi: 10.1148/radiol.14140933.
 46. Rafiq N1, Bai C, Fang Y, Srishord M, McCullough A, Gramlich T, Younossi ZM. Long-term follow-up of patients with nonalcoholic fatty liver. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009 Feb;7(2):234–8. doi: 10.1016/j.cgh.2008.11.005.
 47. Sakhandia I, Nehoda T, Syatynya M. [Risk factors, the structure and dynamics of development of cardiovascular morbidity in Ukraine]. *Drugs of Ukraine*. 2015;4(25):116–118.
 48. Santoro N, Caprio S. Nonalcoholic Fatty Liver Disease/Nonalcoholic Steatohepatitis in Obese Adolescents: A Looming Marker of Cardiac Dysfunction. *Hepatology*. 2014;59(2):372–374. doi: 10.1002/hep.26663.
 49. Shipulin VP. [Nonalcoholic steatohepatitis]. *Ukr. Med. J*. 2007;9:27–32.
 50. Siedlecka J, Gadzicka E, Szyjewska A, Siedlecki P, Szymczak W, Makowiec



- Dąbrowska T, Bortkiewicz A. [Prevention of cardiovascular diseases - Prophylactic program in a selected enterprise]. *Med Pr.* 2017 Sep 18. pii: 70529. doi: 10.13075/mp.5893.00548.
51. Simon TG, Bamira DG, Chung RT, Weiner RB, Corey KE. Nonalcoholic Steatohepatitis is Associated with Cardiac Remodeling and Dysfunction. *Obesity (Silver Spring)*. 2017;25(8):1313–1316. doi: 10.1002/oby.21879.
 52. Stanek A, Cholewka A, Wielkoszyński T, Romuk E, Sieroń K, Sieroń A. Increased Levels of Oxidative Stress Markers, Soluble CD40 Ligand, and Carotid Intima-Media Thickness Reflect Acceleration of Atherosclerosis in Male Patients with Ankylosing Spondylitis in Active Phase and without the Classical Cardiovascular Risk Factors. *Oxid Med Cell Longev.* 2017;2017:9712536. doi: 10.1155/2017/9712536.
 53. Suzuki T, Katz R, Jenny NS, et al. Metabolic syndrome, inflammation, and incident heart failure in the elderly: the cardiovascular health study. *Circ Heart Fail.* 2008;1(4):242–8.
 54. Tabit CE, Chung WB, Hamburg NM, et al. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus: molecular mechanisms and clinical implications. *Rev Endocr Metab Disord.* 2010;11(1):61–74.
 55. Targher G, Bertolini L, Padovani R et al. Relations between carotid artery wall thickness and liver histology in subjects with nonalcoholic fatty liver disease. *Diabetes Care.* 2006;29(6):1325–1330.
 56. Teague HL, Ahlman MA, Alavi A, Wagner DD, Lichtman AH, Nahrendorf M, Swirski FK, Nestle F, Gelfand JM, Kaplan MJ, Grinspoon S, Ridker PM, Newby DE, Tawakol A, Fayad ZA, Mehta NN. Unraveling Vascular Inflammation: From Immunology to Imaging. *J Am Coll Cardiol.* 2017 Sep 12;70(11):1403–1412. doi: 10.1016/j.jacc.2017.07.750.
 57. Thakur ML, Sharma S, Kumar A et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with subclinical atherosclerosis independent of obesity and metabolic syndrome in Asian Indians. *Atherosclerosis.* 2012;223:507–511.
 58. Tousoulis D, Antoniadis C, Stefanadis C. Assessing inflammatory status in cardiovascular disease. *Heart.* 2007;93(8):1001–7.
 59. Tu WJ, Liu Q, Cao JL, Zhao SJ, Zeng XW, Deng AJ. γ -Glutamyl Transferase as a Risk Factor for All-Cause or Cardiovascular Disease Mortality Among 5912 Ischemic Stroke. *Stroke.* 2017 Sep 13. pii: STROKEAHA.117.017776. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.017776.
 60. VanWagner LB, Wilcox JE, Colangelo LA, Lloyd-Jones DM, Carr JJ, Lima JA. Association of nonalcoholic fatty liver disease with subclinical myocardial remodeling and dysfunction: A population-based study. *Hepatology.* 2015;62(3):773–783.
 61. Velichko VI, Kolotvina LI, Guriev AM. [Obesity and nonalcoholic fatty liver disease with cardiovascular risk positions in the practice of family doctor]. *Health Transport of Ukraine.* 2014;1:79–82.
 62. Wannamethee G, Ebrahim S, Shaper AG. Gamma-glutamyltransferase: determinants and association with mortality from ischemic heart disease and all causes. *American Journal of Epidemiology.* 1995;142(7):699–708.
 63. Wilkins E, Wilson L, Wickramasinghe K, Bhatnagar P, Leal J, Luengo-Fernandez R, Burns R, Rayner M, Townsend N (2017). European Cardiovascular Disease Statistics 2017. *European Heart Network*, Brussels.
 64. Zvyagintseva TD, Chernobay AI. [Chronic diffuse liver diseases of a combined etiology: approaches to treatment from the perspective of evidence-based medicine]. *Health of Ukraine.* 2011;11-12:50–51.
 65. Titov VN. [The generality of atherosclerosis and inflammation: the specificity of atherosclerosis as an inflammatory process (hypothesis)]. *Biochemistry.* 2000;4:3–10.

(received 09.08.2017, published online 29.09.2017)

(одержано 09.08.2017, опубліковано 29.09.2017)



УДК 616.366-072.7-616.12-073.97+616.12-073.48+616.132.2-073.97)

Abstract

**L. Strilchuk,
D. Besh,
O. Rafalyuk,**

*Lviv National Medical University
named after Danylo Halytsky, 69
Pekarska Str., Lviv, 79000;*

*Lviv Regional State Clinical Ther-
apeutic and Diagnostic Cardiol-
ogical Centre, 35 Kulparkivska Str.,
Lviv 79000*

**SCREENING OF PARAMETERS OF METABOLISM,
INFLAMMATION AND HEMOSTASIS IN PATIENTS WITH
ISCHEMIC HEART DISEASE AND DIFFERENT CONDITIONS
OF GALLBLADDER, WHO UNDERWENT CORONARY
BYPASS GRAFTING**

Ischemic heart disease (IHD) is often accompanied by increase of gallbladder (GB) disorders frequency. Such tendency is very important for patients, planning to undergo coronary bypass grafting (CBG). Our aim was to investigate the changes of metabolic, inflammation and coagulation parameters in dependence of GB condition in patients with IHD, who underwent CBG. We analyzed data of 98 patients (40 % acute myocardial infarction, 60 % unstable angina pectoris), which were divided into groups according to GB condition.

It was established that laboratory parameters of patients with IHD before CBG were dependent of GB condition. Patients with intact GB had only subclinical violations of hemostasis. Patients with sludge and GB cholesterosis differed by lower level of hematocrit. Patients with bent GB body had minimal levels of erythrocyte sedimentation rate (ESR), blood glucose level and urea on the background of maximal values of hemoglobin, cholesterol, hematocrit and general fibrinogen. Patients with GB neck deformations had the lowest levels of leucocytes, ESR, aspartataminotransferase and potassium and the highest levels of glucose and general bilirubin. Patients with cholelithiasis had the highest values of leucocytes of peripheral blood and serum urea on the background of minimal values of hematocrit.

In conclusion we can state that sludge and GB cholesterosis are accompanied by minimal levels of hematocrit and hemoglobin, cholesterol, β -lipoproteids on the background of inflammation and cytolysis activation. Bent GB body was accompanied by disturbances of lipid metabolism on the background of inflammatory answer imbalance. In patients with GB neck deformations we found low activity of inflammation on the background of carbohydrate metabolism disorders and tendency to thrombosis. Cholelithiasis was characterized by prominent inflammation and deceleration of blood coagulation. Patients after cholecystectomy were characterized by imbalance of blood coagulation parameters, marked inflammation and dislipidemia, which were associated with structural criteria of heart and pathological changes of circumflex and right coronary arteries.

Keywords: gallbladder, sludge, GB neck deformations, cholelithiasis, cholecystectomy, inflammation, dyslipidemia.

Corresponding author: *larysa.stril4uk@ukr.net*

Резюме

**Л. М. Стрільчук,
Д. І. Беш,
О. І. Рафалюк,**

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79000;

Львівський обласний державний клінічний лікувально-діагностичний кардіологічний центр, вул. Кульпарківська, 35, м. Львів, 79000

СКРИНІНГ ПАРАМЕТРІВ МЕТАБОЛІЗМУ, ЗАПАЛЕННЯ ТА ГЕМОСТАЗУ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ З РІЗНИМ СТАНОМ ЖОВЧНОГО МІХУРА, ЯКІ ПІДЛЯГАЛИ АОРТО-КОРОНАРНОМУ ШУНТУВАННЮ

Ішемічна хвороба серця (ІХС) супроводжується зростанням числа уражень жовчного міхура (ЖМ) та холелітіазом зокрема, що може бути опосередковано метаболічними змінами та активністю запалення. Тому з метою вивчення змін скринінгових параметрів метаболічного фону, запалення та зсідання крові залежно від стану ЖМ у хворих на ІХС, яким проведено аорто-коронарне шунтування, проаналізовані стандартні лабораторно-інструментальні результати обстеження 98 пацієнтів (40 % гострий інфаркт міокарда, 60 % нестабільна стенокардія; 79 % чоловіків і 21 % жінок; середній вік $61,7 \pm 1,6$ рр.), яких було поділено на групи у відповідності до стану ЖМ (інтактний ЖМ – 29; сладж та холестероз – 13; перегини тіла – 13; деформації шийки та холецистит – 27; холелітіаз – 11; холецистектомія в анамнезі – 5). Встановлено, що лабораторні параметри хворих на ІХС перед аорто-коронарним шунтуванням залежали від стану ЖМ. За умов сладжу та холестерозу ЖМ спостерігалися мінімальні рівні гематокриту та гемоглобіну, холестерину, бета-ліпопротеїдів на фоні активації синдромів запалення та цитолізу, а погіршення вуглеводного метаболізму корелювало зі зростанням ризику оперативного втручання та розтягненням лівого передсердя. Перегин тіла ЖМ супроводжувався порушеннями ліпідного метаболізму на тлі дисбалансу запальної відповіді. У пацієнтів з деформаціями шийки ЖМ спостерігались невисока активність запалення на фоні порушень вуглеводного метаболізму та схильності до тромбозів з найтіснішими зв'язками їх між собою. Холелітіаз характеризувався вираженими проявами синдрому запалення, сповільненням зсідання крові та кореляціями ступенів стенозів коронарних артерій з ліпідним метаболізмом. Для пацієнтів з холецистектомією в анамнезі був притаманний дисбаланс параметрів зсідання крові, виражений синдром запалення та дисліпідемія, які асоціювались з структурними критеріями серця та ураженням огинаючої та правої коронарних артерій.

Ключові слова: жовчний міхур, сладж, перегин і деформації шийки, холелітіаз, холецистектомія, запалення, дисліпідемія.

Резюме

**Л. Н. Стрільчук,
Д. И. Беш,
О. И. Рафалюк,**

Львовский национальный медицинский университет имени Данилы Галицкого, ул. Пекарская, 69, г. Львов, 79000;

Львовский областной государственный клинический лечебно-диагностический кардиологический центр, ул. Кульпарковская 35, г. Львов, 79000

СКРИНІНГ ПАРАМЕТРОВ МЕТАБОЛИЗМА, ВОСПАЛЕНИЯ И ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И РАЗНЫМ СОСТОЯНИЕМ ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ, КОТОРЫМ ПРОВЕДЕНО АОРТО-КОРОНАРНОЕ ШУНТИРОВАНИЕ

Ишемическая болезнь сердца сопровождается увеличением частоты поражений желчного пузыря (ЖП) и холелитиаза, что может быть опосредовано метаболическими изменениями и воспалением. Поэтому с целью изучения изменений скрининговых параметров метаболического фона, воспаления и свертывания крови в зависимости от состояния ЖП у больных ишемической болезнью сердца, которым проведено аорто-коронарное шунтирование, проанализированы стандартные лабораторно-инструментальные результаты

обстеження 98 пацієнтів (40 % гострий інфаркт міокарда, 60 % нестабільна стенокардія; 79 % чоловіків і 21 % жінок; середній вік $61,7 \pm 1,6$ л.), розділених на групи в відповідності з станом ЖП (інтактний ЖП – 29; цукор і холестерин – 13; перегиби тіла – 13; деформації шийки і холецистит – 27; холелітіаз – 11; холецистектомія в анамнезі – 5). Встановлено, що лабораторні параметри перед аорто-коронарним шунтуванням залежали від стану ЖП. При цукровій і холестеринній ЖП спостерігалися мінімальні рівні гематокриту і гемоглобіна, холестерину, бета-ліпопротеїнів на фоні активації синдромів запалення і цитолізу, а погіршення вуглеводного метаболізму корреливало з підвищенням ризику операційного втручання і розтягненням лівого передсердя. Перегиб тіла ЖП супроводжувався порушеннями ліпідного метаболізму на фоні дисбалансу запального відгуку. У пацієнтів з деформаціями шийки ЖП спостерігалися невисока активність запалення на фоні порушень вуглеводного метаболізму і схильності до тромбозів з тісними зв'язками між ними. Холелітіаз характеризувався вираженими проявами синдрому запалення, уповільненням згортання крові та кореляціями ступенів стенозів коронарних артерій з ліпідним метаболізмом. У пацієнтів з холецистектомією в анамнезі виявлено дисбаланс параметрів згортання крові, виражений синдром запалення і дисліпідемія, які асоціювалися з структурними критеріями серця і оклюзією огинаючої і правої коронарних артерій.

Ключеві слова: жовчний бульбашка, цукор, перегиб і деформації шийки, холелітіаз, холецистектомія, запалення, дисліпідемія.

Автор, відповідальний за листування: larysa.stril4uk@ukr.net

Вступ

Ішемічна хвороба серця (ІХС) та ураження жовчного міхура (ЖМ) є поширеними патологічними станами, які супроводжуються значними фінансовими витратами [2, 4, 5, 8]. Аналіз усіх хвороб ЖМ серед 2353 пацієнтів віком 20–79 років бази General Practitioner Research Database та 10000 осіб групи контролю показав, що ІХС супроводжувалась зростанням ризику хвороб ЖМ, особливо серед користувачів тiazидних діуретиків [2]. Обстеження 5209 учасників Framingham Heart Study показало асоціацію холестеринного холелітіазу з ІХС тільки у чоловіків, що може бути зумовлено змінами ліпідного профілю [1]. У дослідженні N.Mendez-Sanchez та співавт. (2008) пацієнти з жовчнокам'яною хворобою (ЖКХ) характеризувалися вищими значеннями індексу маси тіла, відсотку жирової тканини, інсуліну та товщини комплексу інтима-медіа сонних артерій, ніж хворі без каменів, причому на кожні 0,1 мм збільшення комплексу інтима-медіа ймовірність ЖКХ зрос-

тала в 1,25 рази [5, 6]. Аналіз результатів обстеження 841 хворого, що підлягали холецистектомії з приводу холелітіазу, показав, що у пацієнтів з холестеринними каменями спостерігався на 50% нижчий ризик смерті від інсульту, однак дещо вищий ризик розвитку ІХС [3].

Таким чином, ІХС тісно пов'язана з хворобами ЖМ, що, ймовірно, опосередковано показниками метаболічного фону, зсідання та запалення, які набувають особливого значення для хворих, яким плануються операційні втручання на коронарних судинах. Так, S. Özkan та співавт. (2016) проаналізували обстеження 152 пацієнтів, що підлягали аорто-коронарному шунтуванню (АКШ), та встановили, що частота фібриляції передсердь, раневої інфекції, легеневих ускладнень та тривалість інтубації, госпіталізації та перебування у відділенні інтенсивної терапії були достовірно вищі в осіб з метаболічним синдромом, що приводило до утримання вищого рівня смертності [7]. Також описано, що пердоопераційний рівень С-реактивного білка та

зростання його відношення до ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) у пацієнтів, що підлягали АКШ, були предикторами післяопераційної фібриляції передсердь, тоді як збільшення співвідношення моноцитів та ЛПВЩ, як і передопераційний рівень моноцитів, виступали предикторами смертності у ранньому післяопераційному періоді [9].

Незважаючи на значну кількість досліджень на тему зв'язку лабораторних параметрів з особливостями перебігу ІХС та хвороб ЖМ, остаточних закономірностей дотепер не встановлено, що обумовлює актуальність та доцільність нашого дослідження, **метою** якого стало вивчення змін скринінгових параметрів метаболічного фону, запалення та зсідання крові залежно від стану ЖМ у хворих на ІХС, яким проведено АКШ.

Матеріали та методи. Проаналізовані результати передопераційного обстеження 98 пацієнтів (40 % гострий інфаркт міокарда, 60 % нестабільна стенокардія; 79 % чоловіків і 21 % жінок; середній вік $61,7 \pm 1,6$ р.), яких було поділено на групи залежно від стану ЖМ (інтактний ЖМ, $n = 29$; сладж та холестероз, $n = 13$; перегини тіла, $n = 13$; деформації шийки та холецистит, $n = 27$; холелітіаз, $n = 11$; холецистектомія в анамнезі, $n = 5$). Групи були тотожними за віком пацієнтів, основною та супутньою патологією, тривалістю та якістю стаціонарного лікування, однак серед пацієнтів з каменями та холецистектомією в анамнезі було більше жінок (40 % та 60 %). Відповідно до Наказів МОЗ № 436 (2006) та № 816 (2011) цим хворим було проведено планові лабораторні обстеження, ЕКГ, ЕхоКГ та коронарографію за стандартними методиками. Аналіз відмінностей між групами був проведений за показниками загального аналізу крові, маркерами метаболічного фону (загальний холестерин (ХС), бета-ліпопротеїди (БЛП), глюкоза натще та тест толерантності до глюкози), системи зсідання (гематокрит, протромбінові час та індекс), активності запалення (ШОЕ, лейкоцитоз, загальний фібриноген), скринінгового стану функції печінки (білірубін, аспартат- (АСТ) та аланінамінотрансферази (АЛТ)) та нирок (креатинін, калій та сечовина). Цифрові дані опрацьовані статистично з використанням програми Statistica 6.0 (Statsoft, США); міжгрупові різниці визначені за критерієм Стюдента; кореляції оцінені за Спірменом та Пірсоном; за поріг істотності прийнято $p < 0,05$.

Результати та обговорення. Встановлено, що групи з різним станом ЖМ статистично не різнилися між собою за кількістю гемоглобіну, загального білірубіну, АСТ, калію, протромбінового індексу (ПІ), тоді як за іншими показниками були виявлені істотні відмінності.

У пацієнтів з інтактним ЖМ спостерігались лише субклінічні розлади системи гемостазу. ПІ, який свідчить про другу фазу зсідання крові – тромбіноутворення, знаходився на нижній межі норми ($79,45 \pm 3,17$ %), що можна пояснити вживанням ацетилсаліцилової кислоти (АСК). Проте, рівень гематокриту був максимальним серед усіх груп ($0,46 \pm 0,01$), що можна розцінювати як відповідь на психоемоційний стрес (підготовка до АКШ) та наявність хронічної серцевої недостатності (зменшення систолічної функції лівого шлуночка у $27,6 \pm 8,3$ %) або компенсаційно-адаптивну реакцію організму на застосування АСК. За кореляційним аналізом, показники системи гемостазу мали істотні кореляції з іншими клініко-лабораторними та структурними параметрами: протромбіновий час асоціювався з сонографічним розміром правого шлуночка та товщиною задньої стінки лівого шлуночка ($r = 0,4$; $p < 0,05$, $r = 0,50$; $p < 0,05$), ПІ – з розміром правого шлуночка та критеріями запалення – ШОЕ і загальним фібриногеном ($r = -0,39$, $p < 0,05$; $r = -0,47$ $p < 0,05$; $r = -0,46$, $p < 0,05$), гематокрит – з ступенем ураження правої коронарної артерії ($r = 0,64$, $p < 0,05$). У цих хворих погіршення вуглеводного метаболізму супроводжувалося тахікардією (глюкоза натще та глюкозотолерантний тест (ГТТ) корелювали з частотою серцевих скорочень, $r = 0,54$, $p < 0,05$; $r = 0,69$, $p < 0,01$), дисліпідемією (кореляції глюкоза натще – БЛП: $r = 0,51$, $p < 0,05$; другий вимір ГТТ – БЛП: $r = 0,49$, $p < 0,05$) та зростанням сечовини крові ($r = 0,636$, $p < 0,05$), яка, своєю чергою, асоціювалась з віком ($r = 0,45$, $p < 0,05$). Крім того, вміст білірубіну корелював з сонографічним розміром правого шлуночка ($r = 0,52$, $p < 0,05$), а БЛП – з діаметром аорти ($r = 0,41$, $p < 0,05$).

Група хворих на ІХС зі сладжем та холестерозом ЖМ від пацієнтів з інтактним міхуром істотно відрізнялась лише за нижчим рівнем гематокриту ($0,43 \pm 0,01$ од., $p < 0,05$), який був мінімальним серед усіх груп. Крім того, ці пацієнти характеризувались мінімальними значеннями рівнів гемоглобіну, ХС, БЛП, калію, ПІ на фоні найвищих значень трансаміназ та ШОЕ. За кореляційним аналізом, активність трансаміназ

прямо корелювала з фракцією викиду лівого шлуночка (АСТ: $r = 0,69$, $p < 0,05$; АЛТ: $r = 0,60$, $p < 0,05$) та загальним фібриногеном ($r = 0,72$, $p < 0,05$). За умов сладжу погіршення вуглеводного метаболізму супроводжувалось зростанням ризику оперативного втручання ($r = 0,82$, $p < 0,01$) та розтягненням лівого передсердя ($r = 0,71$, $p < 0,05$), що, своєю чергою, корелювало з вираженістю запалення за загальним фібриногеном ($r = 0,61$, $p < 0,05$).

Пацієнти з перегином тіла ЖМ характеризувались мінімальними рівнями ШОЕ, глюкози крові натще і сечовини на фоні максимальних серед усіх груп значень вмісту гемоглобіну, ХС та БЛП, гематокриту, протромбінового часу та загального фібриногену. Від групи з інтактним міхуром вони істотно відрізнялись меншим другим значенням глюкози крові після навантаження у ГТТ ($p < 0,05$), а від осіб зі сладжем – істотно нижчою ШОЕ ($9,92 \pm 1,10$ та $19,38 \pm 3,41$ мм/год, $p < 0,05$), вищими рівнями ХС ($5,21 \pm 0,23$ та $4,57 \pm 0,17$ ммоль/л, $p < 0,05$) та БЛП ($52,38 \pm 3,70$ та $40,46 \pm 1,90$ од., $p < 0,05$). Таким чином, у цих осіб спостерігаються порушення ліпідного метаболізму на тлі дисбалансу запальної відповіді, що підтверджено кореляційним аналізом: показники ХС та БЛП асоціювалися з загальним фібриногеном ($r = 0,71$, $p < 0,05$ та $r = 0,69$, $p < 0,05$) і гематокритом ($r = -0,64$, $p < 0,05$ та $r = -0,63$, $p < 0,05$). Крім цього, ПІ та протромбіновий час істотно корелювали як з товщиною задньої стінки лівого шлуночка ($r = 0,57$, $p < 0,05$ та $r = -0,56$, $p < 0,05$), так і з ступенем стенозу лівої коронарної артерії ($r = 0,99$, $p < 0,05$), який, своєю чергою, був пропорційним рівню глюкози натще у ГТТ ($r = 0,98$, $p < 0,05$).

У пацієнтів з деформаціями шийки ЖМ, які є наслідком хронічного холециститу і створюють перешкоди току жовчі, спостерігались найнижчі рівні лейкоцитів периферійної крові, ШОЕ, АСТ та калію одночасно з найвищим вмістом глюкози натще, усіх вимірів ГТТ і загального білірубину, який, проте, знаходився у межах норми. Від осіб з інтактним міхуром ці пацієнти відрізнялись значеннями протромбінового часу ($17,63 \pm 0,25$ і $19,11 \pm 0,45$ с, $p < 0,05$) та початкового виміру ГТТ ($6,42 \pm 0,73$ та $4,71 \pm 0,15$ ммоль/л, $p < 0,05$); від пацієнтів зі сладжем – вищими рівнями БЛП ($50,26 \pm 4,48$ та $40,46 \pm 1,90$ од., $p < 0,05$) та зменшенням протромбінового часу ($17,63 \pm 0,25$ та $19,30 \pm 0,61$ с, $p < 0,05$); а від пацієнтів з перегином тіла ЖМ – збільшенням ШОЕ ($18,04 \pm 2,64$ та $9,92 \pm 1,10$ мм/год, $p <$

$0,05$), гіперглікемією ($6,30 \pm 0,69$ і $4,86 \pm 0,20$ ммоль/л, $p < 0,05$), вкороченням протромбінового часу ($17,63 \pm 0,25$ та $19,58 \pm 0,68$ с, $p < 0,05$). Саме за умов деформацій шийки ЖМ метаболічні параметри були найтісніше пов'язані між собою, про що свідчать істотні зв'язки ХС з глюкозою натще ($r = 0,46$, $p < 0,05$), а ШОЕ з гемоглобіном та загальним фібриногеном, який корелював з лейкоцитозом периферійної крові. Звертає увагу істотна асоціація ступеня ураження правої коронарної артерії з ПІ ($r = 0,44$, $p < 0,05$) та загальним фібриногеном ($r = -0,42$, $p < 0,05$).

Група хворих на ІХС з холелітіазом мала найвищі значення лейкоцитів периферійної крові та сечовини сироватки на фоні мінімальних значень гематокриту і третього виміру ГТТ порівняно з усіма іншими групами. Порівняння з групою з інтактним міхуром показало, що за умов холелітіазу спостерігались істотно нижчі рівні АЛТ ($29,45 \pm 4,43$ та $49,13 \pm 6,65$ од/л, $p < 0,05$) та гематокриту ($0,43 \pm 0,01$ та $0,46 \pm 0,01$ од., $p < 0,05$); порівняно зі сладжем – нижчий третій вимір ГТТ ($4,67 \pm 0,22$ та $5,59 \pm 0,29$ ммоль/л, $p < 0,05$); порівняно з перегином тіла – вищі значення ШОЕ ($18,45 \pm 3,36$ та $9,92 \pm 1,10$ мм/год, $p < 0,05$) і сечовини сироватки ($6,28 \pm 0,71$ та $4,65 \pm 0,26$ од, $p < 0,05$) та нижчі значення протромбінового часу ($18,14 \pm 0,24$ та $19,58 \pm 0,68$ сек, $p < 0,05$) та гематокриту ($0,43 \pm 0,01$ та $0,46 \pm 0,01$, $p < 0,05$). На відміну від групи з деформаціями шийки, пацієнти з каменями ЖМ мали вищий вміст лейкоцитів у периферійній крові ($7,37 \pm 0,49$ та $6,06 \pm 0,28 \times 10^9$ /л, $p < 0,05$). За кореляційним аналізом, гематокрит був прямо пропорційним частоті серцевих скорочень та обернено – рівню БЛП та товщині міжшлуночкової перетинки ($r = 0,64$, $p < 0,05$; $r = -0,76$, $p < 0,05$; $r = -0,62$, $p < 0,05$ відповідно). Ступінь ураження правої коронарної артерії істотно асоціювався з вмістом сечовини ($r = -0,82$, $p < 0,05$) та БЛП ($r = -0,73$, $p < 0,05$), які, своєю чергою, були пропорційні фракції викиду лівого шлуночка ($r = 0,59$, $p < 0,05$), товщині міжшлуночкової перетинки ($r = 0,66$, $p < 0,05$) та гематокриту ($r = -0,76$, $p < 0,05$).

Серед усіх груп хворі з холецистектомією в анамнезі характеризувались мінімальними значеннями білірубину (який корелював з глюкозою натще: $r = -0,90$, $p < 0,05$) та трансаміназ, протромбінового часу та перших двох вимірів ГТТ на фоні найвищого рівня ПІ та калію крові, які, проте, не перевищували норми. Ці хворі відрізня-

нялись від осіб з інтактним міхуром істотно нижчими значеннями АЛТ ($28,84 \pm 3,71$ та $49,13 \pm 6,65$ од/л, $p < 0,05$) і перших двох значень ГТТ ($p < 0,05$ та $p=0,06$), вищим загальним фібриногеном ($4,18 \pm 0,165$ та $3,79 \pm 0,11$ г/л, $p < 0,05$); від осіб зі сладжем – нижчою АЛТ ($29,84 \pm 3,71$ та $52,44 \pm 10,87$ од/л, $p < 0,05$); від пацієнтів з перегином тіла ЖМ – вищими значеннями ШОЕ ($14,80 \pm 1,65$ та $9,92 \pm 1,10$ мм/год, $p < 0,05$) та глюкози крові натще ($5,36 \pm 0,26$ та $4,86 \pm 0,20$ ммоль/л, $p < 0,05$); від пацієнтів з деформаціями шийки міхура – кращими вимірами ГТТ ($4,13 \pm 0,07$ та $6,42 \pm 0,73$ ммоль/л $p < 0,05$; $4,30 \pm 0,45$ та $6,31 \pm 0,92$ ммоль/л $p < 0,05$ відповідно); від осіб з

Висновки

Лабораторні параметри хворих на ІХС перед АКШ залежали від стану ЖМ. За умов сладжу та холестерозу ЖМ спостерігалися мінімальні рівні гематокриту та гемоглобіну, ХС, БЛП на фоні активації синдромів запалення та цитолізу, а погіршення вуглеводного метаболізму корелювало зі зростанням ризику оперативного втручання та розтягненням лівого передсердя. Перегин тіла ЖМ супроводжувався порушеннями ліпідного метаболізму на тлі дисбалансу запальної відповіді. У пацієнтів з деформаціями шийки ЖМ спостерігались неви-

сока активність запалення на фоні порушень вуглеводного метаболізму та схильності до тромбозів з найтіснішими зв'язками їх між собою. Холелітіаз характеризувався вираженими проявами синдрому запалення, сповільненням зсідання крові та кореляціями ступенів стенозів коронарних артерій з ліпідним метаболізмом. Для пацієнтів з холецистектомією в анамнезі був притаманний дисбаланс параметрів зсідання крові, виражений синдром запалення та дисліпідемія, які асоціювались з структурними критеріями серця та ураженням огинаючої та правої коронарних артерій.

ЖМ у хворих, яким проведено аорто-коронарне шунтування.

Перспективи подальших досліджень

Перспективним є вивчення фармакологічної корекції метаболічного фону залежно від стану

References (список літератури)

1. Bortnichak EA, Freeman Jr DH, Ostfeld AM et al. The association between cholesterol cholelithiasis and coronary heart disease in Framingham, Massachusetts. Am. J. Epidemiol. 1985; 121 (1): 19–30.
2. González-Pérez A, García Rodríguez LA. Gallbladder disease in the general population: association with cardiovascular morbidity and therapy. Pharmacoepidemiol. Drug Saf. 2007; 16 (5): 524–531.
3. Kono S, Ichimiya H, Tokudome S et al. Type of gallstones and deaths from stroke and coronary heart disease among cholecystectomy patients. Int. J. Epidemiol. 1988; 17 (1): 82–85.
4. Lim GB. Global burden of cardiovascular disease. Nat. Rev. Cardiol. 2013; 10 (2): 59. doi: 10.1038/nrcardio.2012.194
5. Méndez-Sánchez N, Zamora-Valdés D, Flores-Rangel JA et al. Gallstones are associated with carotid atherosclerosis. Liver Int. 2008; 28 (3): 402–406.
6. Nyström T, Holzmann MJ, Eliasson B et al. Estimated glucose disposal rate and long-term survival in type 2 diabetes after coronary artery bypass grafting. Heart Vessels. 2013; 32 (3): 269–278. doi: 10.1007/s00380-016-0875-1
7. Ozkan S, Ozdemir F, Uğur O et al. The effects of the metabolic syndrome on coronary artery bypass grafting surgery. Cardiovasc. J.

- Afr. 2016; 27: 1-6. doi: 10.5830/CVJA-2016-056
8. Pinsky JL, Jette AM, Branch LG et al. The Framingham Disability Study: relationship of various coronary heart disease manifestations to disability in older persons living in the community. Am. J. Public Health. 1990; 80 (11): 1363–1367. doi: 10.2105/AJPH.80.11.1363
 9. Saskin H., Serhan Ozcan K, Yilmaz S. High preoperative monocyte count/high-density

lipoprotein ratio is associated with postoperative atrial fibrillation and mortality in coronary artery bypass grafting. Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg. 2016. Epub ahead of print. doi: 10.1093/icvts/ivw376.

(received 29.05.2017, published online 29.09.2017)

(одержано 29.05.2017, опубліковано 29.09.2017)

Abstract

**M. Kononenko,
I. Vynnychenko,
Y. Moskalenko,
S. Tarasenko,
L. Pustovgar,
O. Smorodska,
M. Serdiuk,**

*Sumy State University, Department
of Surgery and Oncology;
Sumy State University, Department
of Public Health*

**ANALYSIS OF LUNG CANCER INCIDENCE IN WOMEN
IN SUMY REGION**

Lung cancer (LC) is one of the most important and complex problems of modern oncology in developed countries. Primary LC is the most common malignancy after epithelial skin cancer. Nowadays it is the main cause of death from cancer all over the world. In Sweden, Denmark, Iceland incidence rates among women higher than men one.

The aim of this work was to analyze trends in the development of LC among women of Sumy region in the period of 2012–2016 years.

Analysis of epidemiological data of LC among population of Sumy region during the period 2012–2016 showed that the average prevalence was 43.3 per 100 000. The average value of prevalence of LC among women was $9.97 \pm 0.98 \text{ ‰}$ (coefficient of variation was 9.73 %). Clear trends in dynamics of indicators (decrease or increase) were not found. Variation of indicators for the last 5 years was insignificant (less than 10 %). During this period prevalence of LC among women of Sumy region was less than Ukrainian nationwide indicators (9.97 vs. 13.2 per 100,000, respectively). Dynamics of Ukrainian nationwide and regional indicators were not clearly defined.

Sumy region is characterized by low levels of incidence of LC among women in comparison with Ukrainian nationwide and world indicators. For the observation period (2012–2016) the highest incidences of LC among women were observed in Glukhovskyy and Burinskyy districts, where indicators are corresponded to Ukrainian nationwide. Women aged after 70 suffer from LC more often. Tendency to "rejuvenation" of cancer was observed. Growth of the level of incidence rate among women of Sumy region was not observed.

Keywords: lung cancer, women, Sumy region, prevalence.

Corresponding author: yl.moskalenko@med.sumdu.edu.ua

Резюме

**І. О. Винниченко,
Ю. В. Москаленко,
С. В. Тарасенко,
О. І. Винниченко,
Л. Г. Пустовгар,
О. М. Смородська,
М. Ю. Сердюк,**

*Сумський державний університет,
кафедра хірургії та онкології
медичного інституту;
кафедра громадського здоров'я
медичного інституту*

**АНАЛІЗ ПОШИРЕНOSTІ РАКУ ЛЕГЕНІВ СЕРЕД ЖІНОК
СУМСЬКОЇ ОБЛАСТІ**

В усіх економічно розвинутих країнах проблема раку легенів (РЛ) є однією з найважливіших і водночас складних у сучасній онкології. Первинний рак легенів є найбільш поширеним злоякісним захворюванням після епітеліальних пухлин шкіри, а також провідною причиною смерті від раку в усьому світі. Згідно даних всесвітньої статистики раку, починаючи з 1990 року рак легенів у жінок зрівняв свої позиції зі злоякісними пухлинами молочної залози. У Швеції, Данії, Ісландії рівень захворюваності серед жінок перевершив показники чоловіків.

Метою роботи є аналіз тенденцій розвитку раку легень серед жінок Сумської області впродовж 2012–2016 рр.

Після вивчення епідеміологічних даних захворюваності насе-

лення на рак легенів у Сумській області за даними канцер-реєстру Сумського обласного клінічного онкологічного диспансеру (СО-КОД) впродовж періоду 2012–2016 років було виявлено, що середня поширеність складає 43,3 на 100 000. Середнє значення поширеності раку легень серед жінок за 2012–2016 рр. складає $9,97 \pm 0,98$ ‰, коефіцієнт варіації – 9,73 %. Чіткої тенденції у динаміці показника (зниження чи підвищення) не прослідковується, варіація показників за 5 років є незначною (менше 10 %). Впродовж 2012–2016 рр. значення поширеності раку легень серед жінок сумського регіону менші від загальноукраїнських (9,97 проти 13,2 на 100 000 відповідно). Динаміка як загальноукраїнських, так і показників регіону не є чітко визначеною.

Сумська область характеризується низьким рівнем захворюваності на рак легенів у жінок у порівнянні із загальноукраїнськими та світовими показниками. За період спостереження з 2012 по 2016 роки найвища захворюваність на рак легенів у жінок спостерігається у Глухівському та Буринському районах, де показники відповідають загальноукраїнським. Найчастіше хворіють жінки віком старше 70 років, хоча спостерігається тенденція до "омолодження" раку. Зростання рівня захворюваності серед жінок Сумщини не спостерігається.

Ключові слова: рак легенів, жінки, Сумська область, поширеність.

Резюме

І. А. Винниченко,
Ю. В. Москаленко,
С. В. Тарасенко,
А. І. Винниченко,
Л. Г. Пустовгар,
О. Н. Смородская,
М. Ю. Сердюк,

Сумський державний університет, кафедра хирургии и онкологии медицинского института;

кафедра общественного здоровья медицинского института

АНАЛИЗ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ РАКА ЛЕГКИХ СРЕДИ ЖЕНЩИН СУМСКОЙ ОБЛАСТИ

Во всех экономически развитых странах проблема рака легких (РЛ) является одной из важнейших и одновременно сложных в современной онкологии. Первичный рак легких является наиболее распространенным злокачественным заболеванием после эпителиальных опухолей кожи, а также ведущей причиной смерти от рака во всем мире. Согласно данным всемирной статистики рака, начиная с 1990 года рак легких у женщин сравнял свои позиции со злокачественными опухолями молочной железы. В Швеции, Дании, Исландии уровень заболеваемости среди женщин превзошел показатели мужчин.

Целью работы является анализ тенденций развития рака легких среди женщин Сумской области в течение 2012–2016 гг.

После изучения эпидемиологических данных заболеваемости населения раком легких в Сумской области по данным канцер-реєстра Сумського обласного клінічного онкологічного диспансеру (СОКОД) в течение периода 2012–2016 годов было выявлено, что средняя распространенность составляет 43,3 на 100 000. Среднее значение распространенности рака легких среди женщин за 2012–2016 гг. составляет $9,97 \pm 0,98$ ‰, коэффициент вариации – 9,73 %. Четкой тенденции в динамике показателей (снижение или повышение) не прослеживается, вариация показателей за 5 лет незначительна (менее 10 %). В течение 2012–2016 гг. значение распространенности рака легких среди женщин сумского региона меньше всеукраинских (9,97 против 13,2 на 100 000 соответственно). Динамика как общеукраинских, так и показателей региона не является четко определенной.

Сумская область характеризуется низким уровнем заболеваемости раком легких у женщин по сравнению с общеукраинским и мировым показателям. За период наблюдения с 2012 по 2016 годы самая высокая заболеваемость раком легких у женщин наблюдается в Глуховском и Буринском районах, где показатели соответствуют общеукраинским. Чаще всего болеют женщины старше 70 лет, хотя наблюдается тенденция к "омоложению" рака. Рост уровня заболеваемости среди женщин Сумщины не наблюдается.

Ключевые слова: рак легких, женщины, Сумская область, распространенность.

Автор, відповідальний за листування: yl.moskalenko@med.sumdu.edu.ua

Вступ

В усіх економічно розвинутих країнах проблема раку легень (РЛ) є однією з найважливіших і водночас складних у сучасній онкології. Швидке зростання захворюваності на рак легень, який уражає працездатний контингент населення і має характер епідемічного лиха, стало не тільки медичною, а й соціальною проблемою. Це найбільш поширене злоякісне захворювання після епітеліальних пухлин шкіри, а також провідна причина смерті від раку в усьому світі. Найвища захворюваність на рак легень зафіксована в найбільш промислово розвинутих країнах – США, Англії, Німеччині, Японії.

Поширеною є думка, що основною причиною смерті чоловіків є рак легень, а жінок – рак молочної залози. Проте, згідно даних всесвітньої статистики раку, починаючи з 1990 року рак легень у жінок зрівняв свої позиції зі злоякісними пухлинами молочної залози [1].

Згідно даних на 2015 рік серед європейок спостерігається тенденція до підвищення захворюваності на 9 % до рівня 14,24/100 000. У американок показники захворюваності постійно збільшувалися і досягли 43,3 / 100 000, а смертність – 33,6/100 000 [2, 3, 4]. У Швеції, Данії, Ісландії рівень захворюваності серед жінок перевершив аналогічні показники у чоловіків [5].

Серед жінок України захворюваність на РЛ відповідає європейським показникам – 13,2/100 000, смертність займає 4–5 місце (10,4/100 000) в структурі загальної онкологічної смертності. У віковому інтервалі 60–79 років захворюваність на рак легень зростає від 37 до 70 випадків, відповідно збільшується і смертність: з 25 до 50 на 100 тис. жіночого населення.

Метою роботи є аналіз тенденцій розвитку раку легень серед жінок Сумської області впродовж 2012–2016 рр.

Матеріали та методи

Первинним статистичним матеріалом виступили дані обласного канцер-реєстру та журнали реєстрації результатів біопсій патологоанатомічного відділення Сумського обласного клінічного онкологічного диспансеру. Для виявлення тенденцій у розвитку раку легень серед жінок Сумської області були використані аналіз середніх величин, динамічний аналіз, для оцінки розкиду – стандартне відхилення.

Результати дослідження

Після вивчення епідеміологічних даних захворюваності населення на рак легень у Сумській області за даними канцер-реєстру Сумського обласного клінічного онкологічного диспансеру (СОКОД) впродовж періоду 2012–2016 років було виявлено, що середня поширеність складає 43,3 на 100 000 (рис.1).

За даними Національного канцер-реєстру, у період 2012–2016 років у Сумській області було зареєстровано 2449 випадки раку легень, із них 1924 (78,6 %) у чоловіків і 523 (21,4 %) у жінок. Співвідношення чоловіків та жінок 3,7 : 1 відповідно. У середньому за рік реєструється $104,6 \pm 6,7$ жінки, хворих на рак легень.

У табл. 1 надані показники поширеності раку легень серед жінок м. Суми та Сумської області в 2012–2016 рр.

Середнє значення поширеності раку легень серед жінок за 2012–2016 рр. складає 9,97 $\pm$ 0,98%, коефіцієнт варіації – 9,73 %. Чіткої тенденції у динаміці показника (зниження чи підвищення) не прослідковується, варіація показників за 5 років є незначною (менше 10 %) [6, 7, 8, 9].

Таблиця 1 – Показники поширеності раку легень серед жінок м. Суми та Сумської області в 2012–2016 рр.

Територія	2012	2013	2014	2015	2016	Середня захворюваність за 5 років	Стандартне відхилення
м. Суми	10,4	11,1	8,6	8,2	7,6	9,18	1,34
Охтирський р-н	10	8,6	12,6	9,1	12,8	10,62	1,76
Білопільський р-н	13,2	12,9	5,8	12,7	10,8	11,08	2,77
Буринський р-н	18,8	16,1	16,5	22,2	9,7	16,66	4,10
В.-Писаревський р-н	10,9	15,1	10	13	9,1	11,62	2,17
Глухівський р-н	10,2	17,2	16,1	11,5	12,2	13,44	2,72
Конотопський р-н	8,1	7,3	5,4	7,3	8,9	7,4	1,16
Краснопільський р-н	8,8	7,9	4,3	5,3	14,8	8,22	3,68
Кролевецький р-н	5,3	21,7	10,3	9,7	9,8	11,36	5,48
Лебединський р-н	10,2	10,5	15,1	11,3	6,7	10,76	2,68
Липово-Долинський р-н	14	8,8	0,6	16,1	9,3	9,76	5,35
Недригайлівський р-н	10,4	16,8	8,6	13,1	10	11,78	2,90
Путивльський р-н	3,4	6,3	14	10,4	8,6	8,54	3,60
Роменський р-н	9,1	12,9	8,6	10,2	11,8	10,52	1,62
Середино-Будський р-н	13,3	11,9	2,7	0,2	1,1	5,84	5,59
Сумський р-н	11,2	12,9	10,8	7,4	11,3	10,72	1,81
Тростянецький р-н	6,6	5,2	6,1	11,4	8,6	7,58	2,21
Шосткинський р-н	5,9	7,8	7,1	5	6,7	6,5	0,97
Ямпільський р-н	11,6	10,7	8,8	7,8	0,2	7,82	4,04
по області	43,9	48,8	41,1	41,5	41,2	43,3	2,94
Середній показник поширеності в області	10,07	11,67	9,05	10,10	8,95	9,97	

У табл. 2. надані результати динамічного аналізу поширеності раку легень серед жінок за 2012–2016 р. Середній темп росту становить 97,1 %, тобто в середньому за 5 років поширеність серед жінок сумського регіону раку легень знизилася на 2,9 %. Найвищий середній темп росту виявлений у Краснопільському (125,7 %) та Середино-Будському (121, 8%) районах. У певних роках відмічаються суттєві зростання показника поширеності по районах області. Наприклад, у 2015 р. в Липово-Долинському районі кількість хворих жінок зросла в 26,8 раз. У 2016 р. в Середино-Будському районі показник зріс у 5,5 раз. На нашу думку, це пов'язано з інтенсифікацією профілактичних оглядів у тій чи іншій місцевості у певні роки.

Впродовж 2012–2016 рр. значення поширеності раку легень серед жінок сумського регіону менші від загальноукраїнських (9,97 проти 13,2 на 100 000 відповідно) (рис.2). Динаміка як загальноукраїнських, так і показників регіону не є чітко визначеною. Так у 2014 р. спостерігаємо зниження величини показника в Україні та Сумській області (на 11,3 % та 22,5 % відповідно). Але у 2015 р. навпаки маємо зростання – на 2,4 % в Україні та 11,6 % – в Сумському регіоні.

Співвідношення смертність/захворюваність від раку легень у чоловічого населення Сумської області у 2014 р. становила 86,8 %, у жіночого – 65,6 % за даними Національного канцер-реєстру раку 2014–2015 рр. Тобто ймовірність померти у жінок у випадку хвороби у 1,3 рази менше, ніж у чоловіків.

Таблиця 2 – Аналіз поширеності раку легень серед жінок Сумської області за 2012–2016 рр.

Територія	Темп росту, %				Темп приросту, %					
	2013/2012	2014/2013	2015/2014	2016/2015	2013/2012	2014/2013	2015/2014	2016/2015	Середній темп росту, %	Середній темп приросту, %
м. Суми	106,73	77,48	95,35	92,68	6,73	-22,52	-4,65	-7,32	97,3	-2,7
Охтирський р-н	86,00	146,51	72,22	140,66	-14,00	46,51	-27,78	40,66	110,7	10,7
Білопільський р-н	97,73	44,96	218,97	85,04	-2,27	-55,04	118,97	-14,96	97,4	-2,6
Буринський р-н	85,64	102,48	134,55	43,69	-14,36	2,48	34,55	-56,31	88	-12
В.-Писаревський р-н	138,53	66,23	130,00	70,00	38,53	-33,77	30,00	-30,00	88	-12
Глухівський р-н	168,63	93,60	71,43	106,09	68,63	-6,40	-28,57	6,09	91,5	-8,5
Конотопський р-н	90,12	73,97	135,19	121,92	-9,88	-26,03	35,19	21,92	106,8	6,8
Краснопільський р-н	89,77	54,43	123,26	279,25	-10,23	-45,57	23,26	179,25	125,7	25,7
Кролевецький р-н	409,43	47,47	94,17	101,03	309,43	-52,53	-5,83	1,03	84,1	-15,9
Лебединський р-н	102,94	143,81	74,83	59,29	2,94	43,81	-25,17	-40,71	91,5	-8,5
Липово-Долинський р-н	62,86	6,82	2683,33	57,76	-37,14	-93,18	2583,33	-42,24	97,4	-2,6
Недригайлівський р-н	161,54	51,19	152,33	76,34	61,54	-48,81	52,33	-23,66	84,1	-15,9
Путівльський р-н	185,29	222,22	74,29	82,69	85,29	122,22	-25,71	-17,31	88	-12
Роменський р-н	141,76	66,67	118,60	115,69	41,76	-33,33	18,60	15,69	97,4	-2,6
Середино-Будський р-н	89,47	22,69	7,41	550,00	-10,53	-77,31	-92,59	450,00	121,8	21,8
Сумський р-н	115,18	83,72	68,52	152,70	15,18	-16,28	-31,48	52,70	104,7	4,7
Тростянецький р-н	78,79	117,31	186,89	75,44	-21,21	17,31	86,89	-24,56	97,4	-2,6
Шеткинський р-н	132,20	91,03	70,42	134,00	32,20	-8,97	-29,58	34,00	100	0
Ямпільський р-н	92,24	82,24	88,64	2,56	-7,76	-17,76	-11,36	-97,44	56,2	-43,8
по області	111,16	84,22	100,97	99,28	11,16	-15,78	0,97	-0,72	97,4	-2,6
Середній показник поширеності в області	115,8	77,6	111,6	88,6	15,83	-22,42	11,57	-11,41	97,1	-2,90

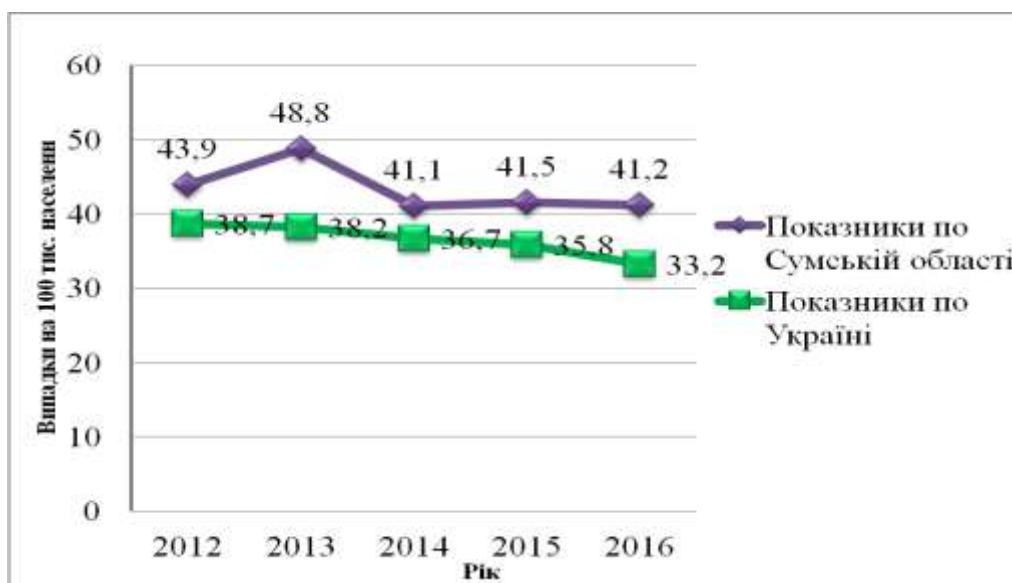


Рисунок 1 – Загальні показники поширеності на рак легенів у Сумській області та в Україні впродовж 2012–2016 років. Вісь абсцис – випадки на 100 тис, вісь ординат – роки

Розподіл районів Сумської області за трьома рівнями показників поширеності жінок є таким:

1) райони з низьким рівнем поширеності раку легенів легень у жінок (0–8,00 ‰): Середино-Будський ($5,84 \pm 5,59$), Конотопський ($7,4 \pm 1,16$), Краснопільський ($8,22 \pm 3,68$), Путивльський ($8,54 \pm 3,60$), Тростянецький ($7,58 \pm 2,21$), Шосткинський ($6,5 \pm 0,97$), Ямпільський ($7,82 \pm 4,04$);

2) райони з середнім рівнем поширеності раку легень у жінок (8,01–12,00 ‰): Білопільський

($11,08 \pm$), Лебединський ($10,76 \pm 2,68$), Недригайлівський ($11,78 \pm 2,90$), Охтирський ($10,62 \pm 1,76$), Сумський ($10,72 \pm 1,81$), Кролевецький ($11,36 \pm 5,48$), Велико-Писарівський ($11,62 \pm 2,17$), Липово-Долинський ($9,76 \pm 5,35$), м. Суми ($9,18 \pm 1,34$), Роменський ($10,52 \pm 1,62$);

3) райони з високим рівнем поширеності раку легень жінок (12,01 ‰ і вище): Буринський ($16,66 \pm 4,10$), Глухівський ($13,44 \pm 2,72$).

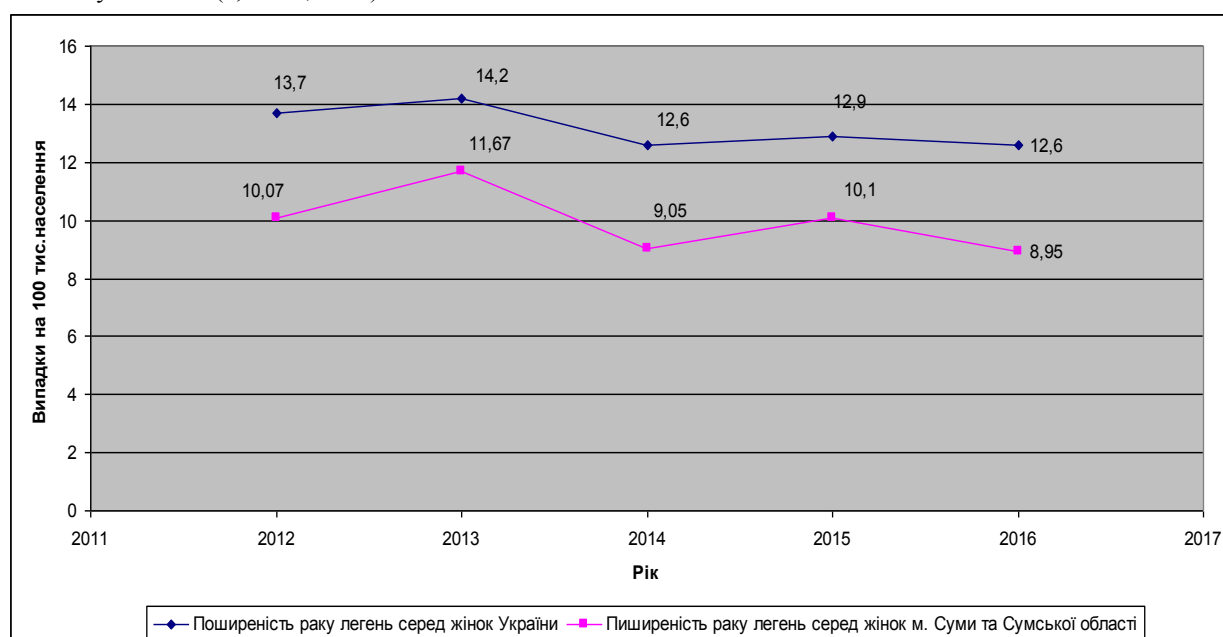


Рисунок 2 – Показники поширеності на рак легенів серед жінок Сумської області та України впродовж 2012–2016 років. Вісь абсцис – випадки на 100 тис, вісь ординат – роки

При проведенні вікового аналізу пацієнток, хворих на рак легенів виявлено, що найчастіше рак легень зустрічається у жінок старше 70 років. На їх частку припадає 54,4 % усіх випадків. Також високі показники демонструє вікова гру-

па 55–69 років. Треба відмітити, що впродовж п'ятирічного періоду виявлена 1 хвора молодше 25 років, а частка пацієнток віком 25 – 39 років є незначною (рис.3).

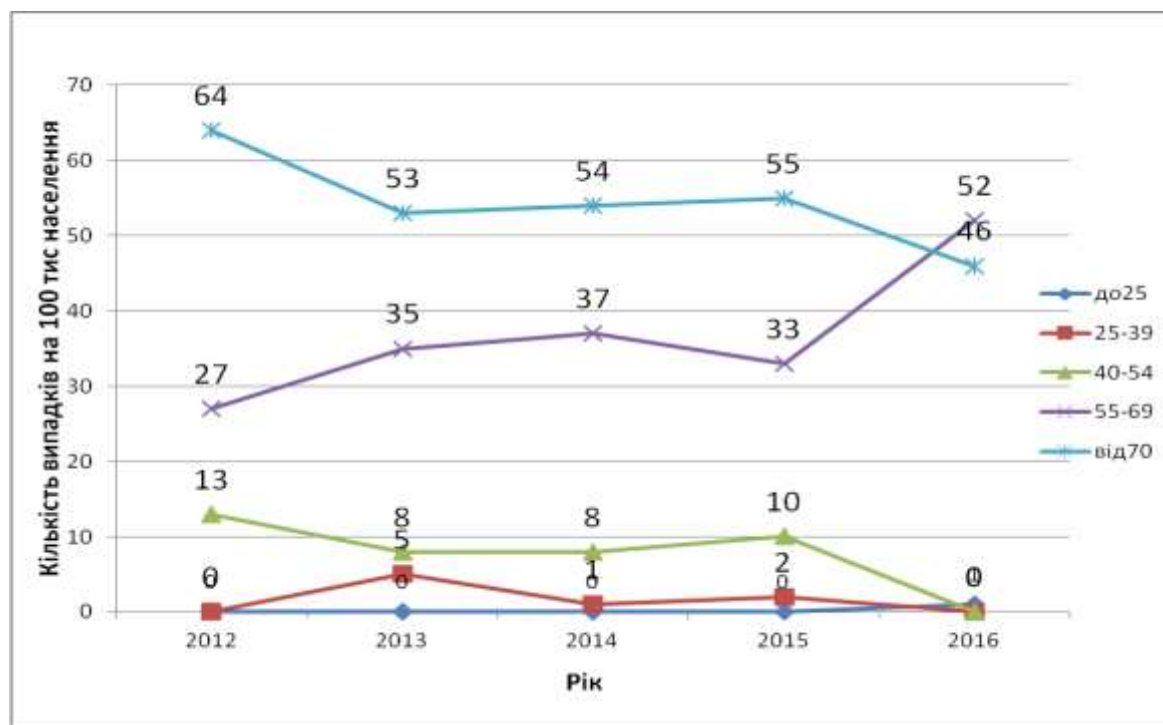


Рисунок 3 – Віковий розподіл жінок, хворих на рак легенів за період 2012–2016 років у Сумській області

Аналіз і обговорення результатів

В усьому світі спостерігається тенденція до збільшення захворюваності жінок на рак легенів. Раніше вважалося, що дана патологія являється пріоритетом чоловіків, які мають значний стаж паління.

Серед причин, що призводять до раку легенів, розрізняють ряд факторів, зокрема, паління тютюну, забруднення атмосферного повітря хімічними канцерогенами, підвищена радіація та інші шкідливі впливи, пов'язані з виробничою діяльністю людей.

Основним фактором ризику виникнення раку легенів (80 % випадків) давно визнано тютюнопаління. Аерозоль тютюнового диму містить понад 400.000 різних хімічних сполук, зокрема, понад 40 канцерогенів. До останніх належать нікотин, бензантрацен, нітрозаміни, радіоактивні елементи – стронцій, полоній, титан, свинець та інші. В той час як в США та Європейських країнах ведуть активну боротьбу з цією шкідливою звичкою та пропагують здоровий спосіб життя, в

Україні ситуація зовсім інша: палять діти, тютюнові вироби доступні у продажу, цінова політика не висока, паління не засуджується громадськістю.

Спостерігаються відмінності в захворюваності на рак легенів в різних країнах, які в значному ступені відображають відмінності у розвитку тютюнової епідемії та становлять від 1 до 39 / 100 000 жінок [10]. У XXI столітті популярне поняття гендерної рівності. Ще в середині минулого століття в Україні була зовсім незначна частка жінок, що палять. Така поведінка засуджувалася суспільством і вважалася непристойною для жіночої статі. Наразі жінки почуваються вільніше, палить значно більша їх частина. У даний час в Україні найбільша частка жінок, що хворіють, припадає на віковий період старше 70 років, тобто в майбутньому можна передбачити збільшення захворюваності на рак легенів. За прогнозами науковців, у розвинутих країнах захворюваність чоловіків знизиться разом зі ступенем тютюнопаління, а для жінок набуде вигляду плато, хоча

показники смертності для останніх збільшуються на 7 % [11].

У Сполучених Штатах, що є світовими лідерами по захворюваності жінок на рак легень, на частку пацієнток без паління в анамнезі припадає 19 % у порівнянні з 9 % чоловіків. Крім того, характерний більш молодий вік пацієнток [12, 13]. Збільшується кількість хворих, які ніколи не палили, в країнах Азії [14]. Тому постає питання про специфічні гендерні відмінності в сприйнятливості легень до канцерогенів.

Все більш очевидно, що рак легень є багатоступеневим процесом у генетично схильних до його розвитку індивідуумів. Про це свідчать такі генетичні зміни, як втрата хромосомного матеріалу (делеція ділянки хромосоми 3p21), мутації в туморсупресорних генах (p53), мутації чи зміни експресії протоонкогенів (RAS, NEU, JUN, MYC, c-ERB-B2). У складному взаємопов'язаному процесі виникнення і розвитку злоякісної пухлини важлива роль належить гемопоетичним факторам росту: інсуліноподібному (IGF), епідермальному (EGF), трансформуючому (TGF) та гормонам (кальцитоніну, АКТГ, нейрон-специфічній енолазі, окситоцину, b-ендорфіну та ін.). Ініціаторами виникнення злоякісного росту в легеневій тканині можуть бути як чинники зовнішнього середовища, так і внутрішні зміни в організмі.

Частота EGFR мутацій (рецепторів епідермального фактору росту пухлини) серед білого населення складає приблизно 10 %, до того ж частіше зустрічається у жінок, які ніколи не палили, з гістологічним підтипом аденокарцинома. Найбільш поширена дана мутація в східно-азійських країнах [15]. Ген EML4-ALK, що є результатом інверсії у хромосомі 2 та визнаний промотором онкологічного процесу, мають близько 5 % пацієнтів з аденокарциномою і також переважно жінки [16, 17]. У Китаї до 90 % хворих на аденокарциному легень мають EGFR, KRAS, ALK або HER2 мутації [18]. HER2 мутації виявляються приблизно у 2–4 % випадків [19]. KRAS мутації спостерігаються у 34 % курців і у 6 % осіб, що ніколи не палили. У пацієнтів з історією паління до 20 років, EGFR мутація переважає над KRAS. Багатовимірний аналіз показав, що серед колишніх курців з раком легень, незалежно від тривалості паління, збільшення стажу без цієї звички підвищує ймовірність мутації EGFR [20]. На відміну від EGFR, KRAS мутації не мають статевих вподобань і характерні для чоловіків і жінок, що є колишніми або теперішніми курцями [21].

У Сумській області рівень захворюваності на рак легень у жінок є низьким у порівнянні зі світовими показниками. Для прикладу, у США захворюваність 43,3 на 100 000 жіночого населення, у Китаї – 20,1 на 100 000, у Швеції – 19,2 на 100 000, в той час як у Сумській області лише 9,22 на 100 000 жінок. У порівнянні із загальноукраїнським рівнем жителями Сумщини також значно рідше хворіють на злоякісні пухлини легень – 13,2 проти 9,97 на 100 000, хоча згідно даних Національного канцер-реєстру Сумська область належить до регіонів з високим рівнем захворюваності.

У Сумській області рак легень у жінок найбільш поширений серед вікової групи старше 70 років. У 2016 році спостерігалось перевищення захворюваності серед пацієнток віком 55 – 69 років над особами віком старше 70 років, тобто прослідковується тенденція до "омолодження" раку.

До зон з низькою захворюваністю належать північні райони Сумської області. Зважаючи на те, що вони відносяться до IV зони радіологічного забруднення після Чорнобильської аварії та надто незначну кількість випадків раку легень серед жінок (наприклад, у Середино-Будському районі у 2015 році захворіла лише 1 жінка, а у 2016 – 2), що може свідчити про недостатнє охоплення профілактичними медичними оглядами населення та низький рівень відповідальності пацієнтів за власне здоров'я. У більшості районів Сумщини наявне застаріле рентгенологічне обладнання, відсутні комп'ютерні томографи. Наявний кадровий дефіцит вузьких спеціалістів.

На Сумщині переважає аграрний сектор економіки, відсутнє виражене забруднення промисловими відходами (з урахуванням економічного спаду), більша частина регіону не вважається постраждалою від наслідків аварії на Чорнобильській АЕС [22]. Тому основною причиною розвитку раку легень у жінок не є промислові канцерогени та радіація. Постає питання про роль генетичних мутацій. Сьогодні діагностика EGFR, KRAS, ALK та HER2 мутацій не входить в програму профілактичного обстеження. Вони не вважаються базовими, хоча схеми хіміотерапевтичного лікування пацієнтів-носіїв мутації принципово відрізняються.

Впродовж 2012–2016 рр. у Сумській області поширеність раку легень серед жінок характеризується відсутністю чітких тенденцій щодо зростання чи зниження частоти раку легень у жінок.



Висновки

Таким чином, Сумська область характеризується низьким рівнем захворюваності на рак легенів у жінок у порівнянні із загальноукраїнськими та світовими показниками.

За період спостереження з 2012 по 2016 роки найвища захворюваність на рак легенів у жінок спостерігається у Глухівському та Буринському районах, де показники відповідають загальноукраїнським.

Найчастіше хворіють жінки віком старше 70 років, хоча спостерігається тенденція до "омо-

лодження" раку.

Зростання рівня захворюваності серед жінок Сумщини немає, що може бути пов'язано зі сприятливою екологічною обстановкою, нормальним радіаційним фоном, а також тим, що наразі основна кількість хворих осіб належать до вікової категорії старше 70 років, тобто тих, серед яких паління було рідкістю. Про генетичні причини виникнення пухлин легенів судити складно, оскільки тести на наявність мутацій проводяться лише в окремих випадках.

References (список літератури)

1. Jemal A1, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward et al. .Global cancer statistics, *CA Cancer J Clin.* 2011;61:69–90.
2. Malvezzi M, Bertuccio P, Levi F, La Vecchia C, Negri E. European cancer mortality predictions for the year 2013. *Ann Oncol.* 2013;24:792–800.
3. Malvezzi M, Bertuccio P, Levi F, La Vecchia C, Negri E. European cancer mortality predictions for the year 2014. *Ann Oncol* 2014;25:1650–1656.
4. Malvezzi M, Bertuccio P, Rosso T, Rota M, Levi F et al. 2015: does lung cancer have the highest death rate in EU women? *Ann Oncol.* 2015;26(4):779–86.
5. Lortet-Tieulent J, Renteria E, Sharp L, Weiderpass E, Comber H. et al. Convergence of decreasing male and increasing female incidence rates in major tobacco-related cancers in Europe in 1988–2010. *Eur J Cancer.* 2015;51(9):1144–63.
6. [Cancer in Ukraine,2012-2013]Ukrainian cancer registry statistics: *Bulletin of national cancer registry of Ukraine*–2014.– 15.
7. [Cancer in Ukraine,2013-2014]Ukrainian cancer registry statistics: *Bulletin of national cancer registry of Ukraine*–2015.– 16.
8. [Cancer in Ukraine,2014-2015]Ukrainian cancer registry statistics: *Bulletin of national cancer registry of Ukraine*–2016.– 17.
9. [Cancer in Ukraine,2015-2016]Ukrainian cancer registry statistics: *Bulletin of national cancer registry of Ukraine*–2017.– 18.
10. Peters S, Adjei A.A, Gridelli C, Reck M, Kerr K. Et al. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up † *Ann Oncol.* 2012;23(7):226–35.
11. Malvezzi M, Bertuccio P, Levi F, La Vecchia C, Negri E. European cancer mortality predictions for the year 2012. *Ann Oncol.* 2012;23(4):1044–52.
12. Wakelee HA1, Chang ET, Gomez SL, Keegan TH, Feskanich D. et al. . Lung cancer incidence in never smokers. *J Clin Oncol.* 2007;25(5):472–78.
13. Edwards BK1, Brown ML, Wingo PA, Howe HL, Ward E. et al. . Annual report to the nation on the status of cancer 1975–2002, featuring population-based trends in cancer treatment, *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(19):1407-27.
14. Toh CK, Gao F, Lim WT, Leong SS, Fong KW et al. Never-smokers with lung cancer: epidemiologic evidence of a distinct disease entity. *J Clin Oncol.* 2006;24(15):2245-51.
15. Rekhtman N, Paik PK, Arcila ME, Laura J. Tafe LJ et al. Clarifying the spectrum of driver oncogene mutations in biomarker-verified squamous carcinoma of lung: lack of EGFR/KRAS and presence of PIK3CA/AKT1 mutations, *Clin Cancer Res.* 2012;18(4):1167-76.
16. Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, Shaw AT, Solomon B et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer, *N Engl J Med.* 2010;363(18):1693–03.
17. Shaw A.T, Yeap B.Y, Mino-Kenudson M, Digumarthy SR, Daniel B.Shaw AT, Yeap BY, Mino-Kenudson M et al. . Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK. *J Clin Oncol.* 2009(27):4247–53.
18. Sun Y, Ren Y, Fang Z, Li C, Fang R, Gao B, et al. Lung adenocarcinoma from East Asian never-smokers is a disease largely defined by

- targetable oncogenic mutant kinases. *J Clin Oncol.* 2010;28:4616–4620.
19. ME Arcila, JE Chaft, K Nafa, Roy-Chowdhuri S, Christopher Lau et al.: Prevalence, clinicopathologic associations and molecular spectrum of ERBB2 (HER2) tyrosine kinase mutations in lung adenocarcinomas. *Clin Cancer Res.* 2012;18(18):4910–18.
20. Dogan S, Shen R, Ang D, Johnson M, D'Angelo S. et al. Molecular Epidemiology of EGFR and KRAS Mutations in 3026 Lung Adenocarcinomas: Higher Susceptibility of Women to Smoking-related KRAS-mutant Cancers. *Clin Cancer Res.* 2012;18(22):6169–77.
21. Suzuki M, Shigematsu H, Iizasa T, Hiroshima K, Nakatani Y et al. Exclusive mutation in epidermal growth factor receptor gene, HER-2, and KRAS, and synchronous methylation of nonsmall cell lung cancer. *Cancer.* 2006;106:2200–7.
22. [Report on the Environment in the Sumy region in 2006] Sumy: Jerelo Publ. –2007.– 8 – 21.

(received 15.06.2017, published online 29.09.2017)

(одержано 15.06.2017, опубліковано 29.09.2017)

Abstract

I. D. Duzhiy,

A. S. Nikolaeinko,

V. M. Popadinets,

*Sumy State University, Medical
Institute, Department of General
Surgery, Radiation Medicine and
Phthysiology*

**ANALYSIS OF SOME INDICATORS OF OF PERIPHERAL
ARTERY DISEASES IN SUMY REGION**

Rationale. According to the literature, every year the number of arterial diseases of the lower limbs in Ukraine is increasing, but in the Sumy region this issue has not been studied at all.

Purpose. To study and analyze some epidemiological indicators in patients with pathological processes of peripheral arteries in the Sumy region.

Materials and methods. A retrospective study was carried out by statistical analysis of the dynamics of the main indicators of peripheral arterial diseases in our region. Influence on the incidence of peripheral arteries in the environment of various regions of the Sumy region has been studied, but the correlation between air pollution, incidence and morbidity in these regions has not been established. Considering the territorial location, high incidence rates occurred in the southwestern regions of the Sumy region (Romensky, Lipovodolinsky, Nedrigailovsky), and in the northern (Shostka), at the same time low morbidity – in the northern regions (Shostka, Konotopsky).

Conclusions. Thereby, it is advisable to continue studying of the ecological and territorial impact on the morbidity of the population, namely the composition of drinking water, the level of microelementosis and the nature of nutrition.

Keywords: incidence of peripheral arteries, ecology, territorial location.

Corresponding author: gensurgery@med.sumdu.edu.ua

Резюме

І. Д. Дужий,

А. С. Ніколаєнко,

В. М. Попадинець,

*Сумський державний університет,
медичний інститут, кафедра загальної хірургії,
радіаційної медицини та
фтизіатрії, м. Суми, вул. Троїцька,
48, 40022*

**АНАЛІЗ ДЕЯКИХ ПОКАЗНИКІВ ЗАХВОРЮВАНЬ
ПЕРИФЕРІЙНИХ АРТЕРІЙ У СУМСЬКІЙ ОБЛАСТІ**

Актуальність проблеми. За даними літератури з кожним роком кількість захворювань артерій нижніх кінцівок в Україні збільшується, але у Сумській області це питання досконало не вивчалось.

Мета роботи. Вивчити та проаналізувати деякі епідеміологічні показники у хворих на патологічні процеси периферійних артерій у Сумській області.

Матеріали і методи. Проведено ретроспективне дослідження шляхом статистичного аналізу динаміки основних показників на захворювання периферійних артерій у нашій області. Вивчено вплив на захворюваність периферійних артерій навколишнього середовища різних регіонів Сумської області, проте кореляції між забрудненістю атмосферного повітря, захворюваністю і хворобливістю у цих регіонах не встановлено. Територіально найвищі показники захворюваності мають місце у південно-західних районах Сумської області (Роменський, Липоводолінський, Недригайлівський), та у північних (Шосткинський), у той же час низька хворобливість встановлена у північних регіонах (Шосткинський, Конотопський).

Висновки. З огляду на це, доцільно продовжити вивчення екологічного та територіального впливу на хворобливість населення, а саме склад питної води, рівень мікроелементозів та характер харчування.

Ключові слова: захворюваність периферійних артерій, екологія, територіальне розташування.

Резюме

І. Д. Дужий,

А. С. Ніколаєнко,

В. М. Попадинець,

Сумської державний університет, медичний інститут, кафедра загальної хірургії, радіаційної медицини та фтизіатрії, г. Суми, ул. Троїцька, 48, 40022

АНАЛИЗ НЕКОТОРЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ АРТЕРИЙ В СУМСКОЙ ОБЛАСТИ

Актуальность проблемы. По данным литературы с каждым годом количество заболеваний артерий нижних конечностей в Украине увеличивается, но в Сумской области этот вопрос досконально не изучался.

Цель работы. Изучить и проанализировать некоторые эпидемиологические показатели у больных с патологическими процессами периферических артерий в Сумской области.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное исследование путем статистического анализа динамики основных показателей заболеваний периферических артерий в нашей области. Изучено влияние окружающей среды на заболеваемость периферических артерий в различных регионах Сумской области, однако корреляции между загрязненностью атмосферного воздуха, заболеваемостью и болезненностью в этих регионах не установлено. Учитывая территориальное расположение, высокие показатели заболеваемости имеют место в юго-западных районах Сумской области (Роменский, Липоводолинский, Недригайловский), и в северных (Шосткинский), в то же время низкая болезненность – в северных регионах (Шосткинский, Конотопский).

Выводы. Учитывая это, целесообразно продолжить изучение экологического и территориального влияния на болезненность населения, а именно – состав питьевой воды, уровень микроэлементозов и характер питания.

Ключевые слова: заболеваемость периферических артерий, экология, территориальное расположение.

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

Вступ

Серцево-судинні захворювання на сьогоднішній день є провідною причиною смертності в Україні.[1] З кожним роком кількість захворювань артерій нижніх кінцівок в Україні збільшується і вже зареєстровано понад 2,5 млн таких хворих [2]. Критична ішемія нижніх кінцівок (КІНК) є найтяжчою формою облітеруючих захворювань периферійних артерій і асоціюється з високим ризиком втрати кінцівок, високою летальністю і низькою якістю життя [3]. Для КІНК характерна наявність багатоповіркових уражень артерій з переважним втягненням у процес субінгвінальних сегментів. Нерідко трапляється наявність супутніх серцево-судинних захворю-

вань, а також цукрового діабету, при якому у більшості випадків уражаються дистальні артеріальні сегменти [4]. Поширеність облітеруючих уражень артерій нижніх кінцівок поміж усього населення становить 3–10 %, а у осіб старших за 70 років у деяких регіонах цей показник підвищується до 15–20 %. Відомо, що через 2 роки після ампутацій 30 % оперованих помирають, а у 15 % таких осіб доводиться виконувати розширені реампутації. Більше того, у 15 % хворих виникає потреба в ампутації контралатеральних кінцівок і лише 40 % первинно оперованих залишаються мобільними зі збереженою можливістю до самостійного пересування [5]. Встановлено, що близько половини всіх високих ампуту-

тацій пов'язані з ускладненнями периферійної форми атеросклерозу на тлі цукрового діабету [6]. Ці ж автори підкреслюють, що у 80–90 % хворих, яким показана ампутація, незважаючи на тривале лікування, передують хронічні виразкові дефекти. Наведені вище показники підкреслюють актуальність проблеми і необхідність її вивчення на регіональних рівнях, оскільки це важливо для держави у цілому з метою проведення у життя профілактичних і лікувальних заходів.

Консервативна медикаментозна терапія КІНК у більшості випадків малоефективна і тому ці хворі неминуче потребують активних дій з метою реваскуляризації для збереження кінцівок. Стандартним методом реваскуляризації нижніх кінцівок у хворих з враженням периферійних артерій вважаються відкриті реконструктивні операції, але їх результативність залишається далекою від бажаної. З іншого боку, далеко не всім хворим можливо застосовувати такі втручання з огляду на нерідко існуючі протипокази. Важливе значення мають також ендоваскулярні методи у лікуванні хворих з облітеруючими захворюваннями, проте вони мають обмежене застосування з огляду на супутні патологічні процеси [7].

Актуальність проблеми. Перелічене є свідченням того, що порушення артеріального кровотоку у нижніх кінцівках не є локальними змінами кровотоку, а відображають загальні порушення в організмі як на системному та органному рівнях, так і на ендокринному та метаболічному, що вимагає постійного системного оздоровлення на етапах передішемичного розвитку процесу. З огляду на це потрібно вивчити захворюваність у нашому регіоні, що сприятиме проведенню диспансеризації таких хворих і по можливості плановому оздоровленню. Саме це і визначає актуальність проблеми.

Мета роботи. Вивчити та проаналізувати деякі епідеміологічні показники у хворих на патологічні процеси периферійних артерій у Сумській області та визначити взаємозв'язок цих захворювань з екологічними умовами та регіональними особливостями і намітити реальні шляхи диспансеризації таких хворих з метою попередження розвитку КІНК.

Матеріали і методи дослідження. Нами проведено ретроспективне дослідження шляхом статистичного аналізу динаміки основних показників на захворювання периферійних артерій у

нашій області за період 2013–2016 рр. При проведенні аналізу вивчено вплив на захворюваність периферійних артерій навколишнього середовища різних регіонів Сумської області. Нами взято до уваги результати досліджень кафедри прикладної екології СумДУ «Програма моніторингу довкілля Сумської області на 2011–2015 роки». Отримані результати узгоджено з даними обласного інформаційно-аналітичного центру медичної статистики. У своїй роботі ми користувалися абсолютними і відносними цифрами захворюваності, поданими районними лікарнями у обласний інформаційно-аналітичний центр.

Результати проведених досліджень та їх обговорення. При дослідженні стану навколишнього середовища у районах Сумської області були розглянуті основні показники викидів забруднюючих речовин в атмосферне повітря (табл. 3).

Порівнюючи захворюваність у Сумській області протягом 2013–2016 років бачимо, що вона коливалася. У 2013 році абсолютна кількість таких хворих становила 528 осіб, а у 2016 – 475, що становить 90 % стосовно висхідного рівня. Захворюваність у 2013 р. була на рівні 54,85 на 100 тис. населення, досягши максимального рівня у 2014 році – 60,9 на 100 тис. населення. У 2016 р. захворюваність на атеросклеротичні процеси зменшилася до 50,7 на 100 тис. населення, або 92,7 % від початкового рівня (2013). Даний рівень захворюваності був дещо меншим, ніж у цілому по Україні (табл. 1).

Найвищий рівень захворюваності у районах області у 2016 році зафіксовано у Шосткинському районі – 118,9 на 100 тис. населення. Хворобливість (поширеність) атеросклеротичних вражень у цьому регіоні становила 250,6 на 100 тис. жителів (табл. 2). Така ж захворюваність (118,1) зафіксована у Недригайлівському районі при поширеності захворювання до 604,5 на 100 тис. населення. Дещо менша захворюваність (93,7 на 100 тис. населення) мала місце у Липоводолинському та Роменському районах (91,9 на 100 тис. населення), при поширеності захворювання до 1361,2 і 897,1 на 100 тис. мешканців у цих регіонах відповідно. Проте за екологічною забрудненістю лише Шосткинський район був відносно небезпечним, знаходячись за обсягами викидів забруднюючих речовин (388 тонн у 2009 р.) на п'ятому місці в області (табл. 3).

Таблиця 1 – Захворюваність на атеросклеротичні враження периферійних артерій у деяких районах Сумської області

Регіон області	Захворюваність на атеросклероз периферійних артерій							
	2013		2014		2015		2016	
	Абс. данні	на 100 тис. нас.	Абс. данні	на 100 тис. нас.	Абс. данні	на 100 тис. нас.	Абс. данні	на 100 тис. нас.
Україна					33051.0	94.0		
Сумська область	528	54,85	581	60,89	545	57,6	475	50,7
ЛПЗ м.Суми	33	14,48	48	21,15	45	19,9	42	18,7
Конотопський район	55	52,11	26	24,75	38	36,4	43	41,5
Краснопільський район	25	102,65	17	70,43	15	62,7	10	42,3
Лебединський район	28	69,69	17	43,08	12	30,8	4	10,4
Липоводолинський район	14	84,42	14	85,25	17	104,7	15	93,7
Недригайлівський район	37	168,46	23	106,46	46	215,3	25	118,1
Охтирський район	5	7,89	31	49,13	32	50,9	31	49,6
Роменський район	70	108,94	51	80,82	56	90,1	56	91,9
Середино-Будський район	7	48,58	3	21,18	4	28,6	98	93
Сумський район	14	26,59	37	70,54	7	13,4	6	11,5
Шосткинський район	96	110,43	118	136,70	122	142,5	101	118,9
Ямпільський район	6	28,15	7	33,38	5	24,3	6	29,6

Найменший рівень захворюваності периферійних артерій нижніх кінцівок встановлено у Лебединському районі – 10,4 на 100 тис. населення при поширеності захворюваності до 275,6 на 100 тис. жителів району. Екологічна ж забрудненість у цьому регіоні у 2009 році була майже найменшою і склала 66 тони за рік (табл. 3). Наступну позицію за захворюваністю і поширеністю периферійних артерій займає Сумський район: 11,5 та 398,9 відповідно при другій за розміром забрудненості в області (8785,4 тонн за рік – 2009). На третій позиції за захворюваністю знаходяться м. Суми – 18,7 на 100 тис. населення при поширеності – 323, 8 за найвищої забрудненості викидами (9433,6 тонн за рік – 2009). У той же час у Ямпільському районі захворюваність у 2016 р. становила 29,6 на 100 тис. мешканців, а поширеність захворюваності – 506,4 при практично відсутній забрудненості довкілля.

З наведеного бачимо, що забрудненість викидами стаціонарних джерел у атмосферне повітря у нашій області не корелює із захворюваністю та поширеністю захворювань на атеро-

склероз периферійних артерій, що може вести до КІНК. Так, максимальна забрудненість повітря, яка мала місце у м. Суми (9433,6 тон за рік – 2009) супроводжувалася низькою захворюваністю периферійних артерій (18,7), а друга за обсягом забрудненість (8785,4 тон у 2009 р.) у Сумському районі супроводжувалася другою за частотою захворюваністю (11,5 на 100 тис. населення) при незначній поширеності захворюваності.

У інших районах області (Охтирський та Роменський), де забрудненість викидами в атмосферне повітря (3311,3 та 4914,1 тонн за рік) знаходиться, відповідно, на третій і четвертій позиціях захворюваність в одному випадку (Охтирський район) знаходиться на рівні обласної (49,6 на 100 тис. населення), що у 2,4 разу менша при забрудненості більшій у 8,5 разу, а в іншому (Роменський район) – перевершує обласний показник майже удвічі (1,8 разу), залишаючись дещо нижчою від загальнодержавної при забрудненості атмосферного повітря однієї з найбільших (49114,2) в області (третій показник).

Таблиця 2 – Поширеність атеросклеротичних вражень периферійних артерій у деяких районах Сумської області

Регіон області	Поширеність атеросклерозу периферійних артерій							
	2013		2014		2015		2016	
	Абс. данні	на 100 тис. нас.	Абс. данні	на 100 тис. нас.	Абс. данні	на 100 тис. нас.	Абс. данні	на 100 тис. нас.
Україна					214287,0	609,7		
Сумська область	3878	402,83	4029	422,22	3969	419,5	3933	419,9
ЛПЗ м.Суми	591	259,34	666	293,40	654	289,0	728	323,8
Конотопський район	260	246,35	212	201,85	271	259,4	257	248,1
Краснопільський район	110	451,65	88	364,60	83	346,8	89	376,7
Лебединський район	156	388,25	140	354,75	122	312,9	106	275,6
Липоводолинський район	246	1 483,45	286	1 741,57	226	1391,9	218	1361,2
Недригайлівський район	145	660,17	119	550,80	135	631,7	128	604,5
Охтирський район	173	272,92	197	312,23	212	337,3	239	382,6
Роменський район	508	790,59	521	825,67	631	1015,4	547	897,1
Середино-Будський район	56	388,65	64	451,85	58	414,4	55	897,1
Сумський район	146	277,29	164	312,65	133	355,0	131	398,9
Шосткинський район	420	483,15	440	509,74	380	444,0	430	250,6
Ямпільський район	45	211,11	36	171,67	48	232,9	41	506,4

Таблиця 3 – Обсяги викидів забруднюючих речовин стаціонарними джерелами у атмосферне повітря по деяким регіонам Сумської області (2008–2009 рр.)

	Обсяги викидів, тонн		Збільшення/зменшення викидів у 2008 р. проти 2009 р., тонн
	2008 р.	2009 р.	
Сумська область	29650,507	29185,312	-465,2
м. Суми	9492,718	9433,624	-59,1
м. Охтирка	293,314	292,363	-1,0
м. Конотоп	351,714	321,850	-29,9
м. Лебедин	78,581	66,310	-12,3
Охтирський р-н	3380,756	3311,270	-69,5
Роменський р-н	4087,648	4914,148	+826,5
Середино-Будський р-н	22,508	33,433	+10,9
Сумський р-н	9687,353	8785,413	-101,9
Шосткинський р-н	156	388	+182

Враховуючи перелічене можна думати, що екологічні чинники дуже мало, або й зовсім не впливають на захворюваність на атеросклероз периферійних артерій.

З іншого боку, продиляється тенденція до більшої захворюваності населення залежно від просторового розташування того чи іншого регіону. Так, найбільша захворюваність спостерігається у північних та північно-західних регіо-

нах (Шосткинський район, Недригайлівського, Середино-Будський) та у південно-західних (Липоводолинський, Роменський райони).

Таким чином на цьому етапі дослідження однозначно визначитися щодо територіального

впливу на захворюваність периферійних артерій неможливо. Деяке значення можуть мати рівень організації медичної допомоги, зокрема, хірургічної.

Висновки

1. Найбільш екологічно забрудненими регіонами Сумської області залишаються м. Суми, Сумський, Роменський та Охтирський райони, проте кореляції між забрудненістю атмосферного повітря, захворюваністю і хворобливістю на атеросклероз периферійних артерій у цих регіонах не спостерігається.

Перспективи подальших досліджень

Доцільно продовжити вивчення екологічного впливу на захворювання і хворобливість насе-

2. З огляду на територіальне розташування найвищі показники захворюваності мають місце у південно-західних районах Сумської області (Роменський, Липоводолинський, Недригайлівський), та у північних і південно-західних (Шосткинський, Недригайлівський, Середино-Будський).

лення, а саме складу питної води, рівня мікроелементозів та характеру харчування.

References (список літератури)

1. Pityk OI. *Endovaskulyarna xirurgiya v likuvanni xronichnoyi ishemiyi nyzhnix kincivok: dosvid 500 intervencij* [Endovascular surgery in the treatment of chronic lower limb ischemia: experience of 500 interventios]. Xarkivska xirurgichna shkola Publ., 2013. (4), 26 p.
2. Pypnyuk OV, Telemuxa SB, Shlyaxy *poqrashhennya likuvannya xvoryx iz xronichnymy trofichnymy vyraskamy nyzhnix kincivok riznogo genezu* [Ways to improve the treatment of patients with chronic trophic ulcers of the lower extremities of various genesis]. Naukovyj visnyk Uzhgorodskogo universytetu, seriya "Medycyna" Publ, 2012. (4), 86 p.
3. Piazza M, Ricotta JJ, Bower TC, Iliac artery stenting combined with open femoral endarterectomy is as effective as open surgical reconstruction for severe iliac and common femoral occlusive disease. J. Vasc. Surg. 2011. pp. 402–411.
4. Bojko VV, Pityk OI, Prasol VI. *Kombinovani ta gibrydni operatyvni vtruchannya u xvoryx z krytychnoyu ishemiyeyu nyzhnix kincivok* [Combined and hybrid surgical interventions in patients with critical ischemia of the lower extremities]. Xarkivska xirurgichna shkola Publ. 2014. (5), 14 p.
5. Norgren L, Hiatt WR, Dor-mandy JA. Inter-Society Consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). European Journal of Vascular Endovascular Surgery. 2007. (33), 70 p.
6. Mishalov VG, Koval` BM, Chernyak VA. *Najblyzhchi ta viddaleni rezultaty xirurgichnogo likuvannya diabetichnyx angiopatij nyzhnix kincivok* [Nearest and distant results of surgical treatment of diabetic angiopathy of the lower extremities] Praktychna medycyna Publ. 2008. (5), pp.146–149.
7. Aho PS, Venermo M. Hybrid procedures as a novel technique in the treatment of critical limb ischemia. Scandinavian Journal of Surgery. 2012. (101) pp.107–113.

(received 21.07.2017, published online 29.09.2017)

(одержано 21.07.2017, опубліковано 29.09.2017)

Abstract

O. B. Lys,
Ya. F. Tolstyak,
*Department of Normal Physiology,
Department of Clinical Immunology
and Allergology, Lviv National
Medical University named after
Danylo Halytsky, Lviv*

**EXUDATIVE PERICARDITIS IN HERPESVIRUS INFECTION
TYPE 6**

Introduction. Humanherpesvirus 6 (HHV-6) is a beta herpes virus that is closely related to human cytomegalovirus. It was discovered in 1986, and HHV-6 literature has expanded considerably in the past 10 years. This article provides an overview of the clinical case related to herpesvirus type 6, its clinical association with cardiac and therapeutic approaches to correcting this disease.

Purpose. Retrospective analysis of clinical case patient in which viral pericarditis came against the backdrop of persistent blood virus type 6.

Material .We report a case of 35-year-old woman, in which developed signs of congestive heart failure with changes characteristic of exudative pericarditis.

Discussion. The reason has been proven infection caused by human herpes virus 6 (HHV6) type. Thus, we believe that local HHV6-induced immunosuppression, occurs against a background of chronic HHV6-infection leads to development of exudative pericarditis.

Keywords: clinical case, pericardity, herpesviruses infection 6.

Corresponding author: tolstyakyaroslav@gmail.com

Резюме

О. Б. Лис,
Я. Ф. Толстяк,
*кафедра нормальної фізіології;
кафедра клінічної імунології та
алергології Львівського національного
медичного університету ім. Д. Галицького, Львів*

**ЕКСУДАТИВНИЙ ПЕРИКАРДИТ НА ТЛІ ГЕРПЕСВІРУСНОЇ
ІНФЕКЦІЇ 6 ТИПУ**

У даній статті представлено огляд клінічного випадку пов'язаного з вірусом герпесу 6 типу, його клінічні асоціації з ураженням серця та терапевтичні підходи корекції даного захворювання. Ми повідомляємо про ретроспективний аналіз клінічного випадку з 35-річною жінкою, в якій виникли ознаки застійної серцевої недостатності із змінами характерними для ексудативного перикардиту. Як причина, була визначена інфекція викликана вірусом герпесу людини 6 (HHV6) типу. Таким чином, місцева HHV6-індукована імуносупресія, яка виникає на основі хронічної HHV6-інфекції призводить до розвитку ексудативного перикардиту.

Ключові слова: клінічний випадок, перикардит, герпесвірусна інфекція 6 типу.

Резюме

О. Б. Лис,
Я. Ф. Толстяк,
*кафедра нормальной физиологии,
кафедра клинической иммунологии
и аллергологии Львовского
национального медицинского
университета им. Даниила Галицкого, Львов*

**ЭКССУДАТИВНЫЙ ПЕРИКАРДИТ НА ФОНЕ ГЕРПЕС-
ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ 6 ТИПА**

В данной статье представлен обзор клинического случая связанного с вирусом герпеса 6 типа, его клинические ассоциации с поражением сердца и терапевтические подходы коррекции данного заболевания. Мы сообщаем о ретроспективном анализе клинического случая с 35-летней женщиной, у которой развились признаки застойной сердечной недостаточности с изменениями характерными для экссудативного перикардита. В качестве причины была доказа-

на инфекция, вызванная вирусом герпеса человека 6 (HHV6) типа. Таким образом, мы считаем, что местная HHV6-индуцированная иммуносупрессия возникает на фоне хронической HHV6-инфекции и приводит к развитию экссудативного перикардита.

Ключевые слова: клинический случай, перикардит, герпесвирусная инфекция 6 типа.

Автор, відповідальний за листування: tolstyakyaroslav@gmail.com

Вступ

Вірус герпесу 6 типу – не менш поширений у світі, ніж віруси герпесу 1 та 2 типу. Цим типом герпесу інфіковані люди у всьому світі. Тому науковці на даний момент не знайшли жодної нації, в якій не було інфікованих людей [1].

Причина такої поширеності вірусу герпесу 6 типу в його природі. Вірус герпесу 6 типу є одним з дев'яти герпесвірусів, для яких людина – єдиний носій. В 2012 році герпес 6 типу був класифікований на окремі види герпесу 6А та 6В типу [2]. В 2016 році віруси були перейменовані, щоб відобразити підродину, до якої вони відносяться – бетагерпесвіруси [3]. *Human betaherpesvirus 6A* був описаний як більш нейровірулентний, і часто зустрічається у пацієнтів з нейрозапальними хворобами, такими як розсіяний склероз [4]. *Human betaherpesvirus 6B* при первинному інфікуванні є причиною поширеної дитячої хвороби – дитяча розеола (також відома як раптова екзантема, або шоста хвороба). Крім того, реактивація HHV-6B, яка проходить у реципієнтів після трансплантації органів, може призводити до ряду клінічних проявів, таких як енцефаліт, пригнічення функції кісткового мозку та пневмоніт. Більш тяжкими проявами первинного інфікування герпесом 6 типу є: менінгоенцефаліт, міокардит, фульмінантний гепатит, тромбоцитопенічна пурпура, моноклеозоподібний синдром, різні пневмонії [5, 6, 10].

Герпес 6 типу, як і більшість інших герпесвірусів в більшості людей персистує непомітно: один раз проявивши себе, він заставляє імунну систему виробити такий захист, який в майбутньому буде пригнічувати розвиток вірусу на протязі всього життя людини. Характерно, що на вірус герпесу 6 типу імунна система людини реагує сильніше, ніж на вірус 1 типу. Отже, навіть після перенесених захворювань, стресів та сезонного зниження імунітету рецидив герпесу 6 типу майже завжди протікає безсимптомно [7].

Більшість людей, які є носіями вірусу герпесу 6 типу, навіть не підозрюють про його присутність в організмі. Які інші людські герпесвіруси

він не знищується: на даний час медична та фармацевтична галузь не мають ліків, які здатні повністю знищити цей вірус в організмі. Вірус герпесу 6 типу може маскувати свої клінічні прояви під симптоми інших хвороб. Нерідко в медичній практиці має місце помилка, при якій присутність вірусу в організмі визначають за наявністю в крові загальних імуноглобулінів, або досить подібних для вірусу герпесів 7 типу. Через таку перехресну реакцію та по деяких інших причинах часто встановлюються неправильні діагнози, а реальна статистика захворювання герпесом 6 типу є дуже неточна. В більшості випадків вірус герпесу 6 типу передається через слину, в якій він виявляється у 90 % дорослих людей. Значно рідше в якості резервуару для вірусу виступають піднебінні мигдалики [8, 9].

Мета роботи: ретроспективний аналіз клінічного випадку хворої Д., в якій виник вірусний перикардит на тлі персистенції в крові герпесу 6 типу.

Опис клінічного випадку:

Хвора Д., віком 35 років, захворіла раптово 8.02.16 р. із скаргами на підвищення температури до 38,8 °C ввечері, на болі в грудній клітці та за грудиною.

Анамнез життя. Протягом життя хворіла ГРВІ. Хірургічні операції, травми, алергічні хвороби заперечує. Проживає у задовільних санітарно-гігієнічних умовах. Доглядає брата-інваліда.

Анамнез хвороби. Протягом 2-х тижнів лікувалася стаціонарно в міській лікарні без значного клінічного ефекту, в зв'язку з цим була скерована на консультацію в обласну консультативну поліклініку до лікаря клінічного імунолога.

Об'єктивне обстеження. Загальний стан задовільний. Шкірні покриви блідо-рожеві, чисті. Сколіотична деформація грудної клітки І ступеня. Аускультативно над легеньми везикулярне дихання. ЧД 18 вд/хв. Тони серця звучні, ритмічні, пульс – 105 уд/хв. АТ 120/80 мм рт. ст. Систолічний шум біля лівого краю грудини. Живіт при пальпації м'який, неболючий. Фізіологічні відправлення в нормі.

Лабораторне обстеження. Загальний аналіз крові (24.02.2016): гемоглобін 114 г/л, еритроцити $3,78 \cdot 10^9$ г/л, лейкоцити $6,8 \cdot 10^9$ л, лейкоцитарна формула: еозинофіли –1 %, палички 3 %, сегментоядерні 50 %, лімфоцити 37 %, моноцити 9 %, тромбоцити – $220 \cdot 10^9$ г/л, ШОЕ 64 мм/год. Ревмопроби: С-реактивний протейн +++, анти-стрептолізин "О" менше 200 МО, Ревматоїдний фактор – від'ємний. Біохімічний аналіз крові: білірубін 30,4 мкмоль/л, глюкоза 5,1 ммоль/л, креатинін 70,1 мкмоль/л, сечовина 4,4 ммоль/л, холестерин 6,5 ммоль/л, аспартатамінотрансфераза 85,3 Од/л, аланінамінотрансфераза 67,3 Од/л. Загальний аналіз сечі (24.02.2016): питома вага 1,026, білок 0,165 г/л, еритроцити 4–6 в полі зору, лейкоцити 8–10 в полі зору, епітелій 2–4 в полі зору, солі оксалати.

Проведена полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) на визначення ДНК: вірус герпесу 6 типу (кров, кількісне визначення) – результат: $1,15 \cdot 10^1$ копій/мл (норма від'ємна). Досліджено у крові методом ПЛР цитомегаловірус та вірус Епштейна–Барр – результати від'ємні.

Інструментальне обстеження. Рентгенографія (04.03.2016) органів грудної клітки. Висновок: Застійні зміни в легенях кардіального генезу. Лівобічний гідроторакс. ЕКГ. Висновок: ЧСС – 102 уд/хв. ЕВС відхилена вліво. Сплощення зубця Т і зміщення вниз сегмента ST, зниження амплітуди зубців R в правих грудних відведеннях (V1– V4). Ехо-КГ (23.06.16 р.) Висновок: Екссудативний перикардит. Спіральна комп'ютерна томографія (07.03.16 р). Висновок: Двобічний гідроторакс. Перикардит. Лімфаденопатія середостіння та аксилярних ділянок білатерально. Гепатоспленомегалія. УЗД органів малого тазу (15.02.16 р.). Висновок: Аденоміоз. Варикозно розширені вени малого тазу. УЗД щитоподібної залози (15.02.16 р). Висновок: Гіперплазія щитовидної залози I-II ст. УЗД нирок (15.02.16 р). Висновок: Сечо-кислий діатез. Вторинний пієлонефрит.

Консультації.

ЛОР. Висновок. Хронічний тонзиліт. Карієс зубів.

Гематолог. Висновок. Системної патології крові не виявлено.

Пульмонолог. Висновок. Лівобічний гідроторакс.

Ендокринолог. Патології щитоподібної залози не виявлено.

Ревматолог. Висновок. Ознак системних захворювань сполучної тканини не виявлено.

Уролог. Висновок. Даних за урологічну патологію не виявлено. Зміни в сечі токсичні.

Кардіохірург. Висновок. Рекомендовано медикаментозне лікування.

Клінічний імунолог. Діагноз. Набуте імунodefіцитне порушення, інфекційно-метаболічна форма, підгострий перебіг. Імунна недостатність І ступеня. Функціональний клас 0. Реактивація ННУ 6 типу (ПЛР позитивна у крові).

Клінічний діагноз. Гострий перикардит на тлі ре активації герпесвірусної інфекції 6 типу, середнього ступеня тяжкості. Серцева недостатність II А ступеня із збереженою систолічною функцією міокарда. Функціональний клас II. Лівобічний гідроторакс. Гепатоспленомегалія. Реактивна лімфаденопатія середостіння та білатеральноаксіярих ділянок.

Лікування. Попередньо в обласному кардіологічному диспансері пацієнтка приймала ібупрофен 400 мг 2 рази на день. Курс – 14 днів. Омепразол 20 мг 1 капсула натще. Артихол 400 мг 3 рази на день. Курс – 1 місяць. Метопролол 25 мг 2 рази на день перед їдою 10 днів. У консультативній поліклініці пацієнтці було призначено валацикловір 500 мг по 1 таблетці 3 рази на день після їди на протязі 10 днів та неовір 2,0 внутрішньом'язово по схемі. Після цього стан пацієнтки нормалізувався. Через два тижні після лікування було повторно проведено лабораторне дослідження методом ПЛР (кількісне визначення) на вірус герпесу 6 типу у крові – результат від'ємний.

Обговорення. Дана пацієнтка була інфікована інфекцією HHV 6 типу в латентній стадії, як і 79 % дорослого населення землі [1]. Реактивація латентного вірусу пройшла в неї як в імуноскомпроментованій особи (нааявність хронічних вогнищ інфекції (хронічний тонзиліт, карієс зубів, аденоміоз) з невідомої причини. Причинними факторами реактивації могли бути переохолодження, інсоляція, стрес, активація супутніх інфекцій, таких як, герпеси 4-го та 5-го типів, грипу) [1, 5]. Клінічні синдроми та хвороби, пов'язані з HHV 6 типу в стадії реплікативної активності вірусу проявились у пацієнтки Д., у вигляді гарячки до 39 °С, задишкою та болями за грудиною, і можуть бути асоційовані з первинною, або гострою HHV 6 та хронічною персистуючою HHV 6-інфекцією (обстеження на визначення антитіл класу G до герпесу 6 типу). Часто HHV 6-інфекція проявляється у вигляді хронічного субфебрилітету, при цьому довготривала більшою мірою субфебрильна температура тіла

нерідко буває єдиним клінічним проявом персистоючої або реактивованої інфекції. За наявності додаткових симптомів зазвичай діагностують мононуклеозоподібний синдром, або синдром хронічної втоми, які також можуть асоціюватись з HHV 6 типу чи іншими герпесвірусами [6, 7]. Пацієнтка була ретельно дообстежена, щоб не пропустити ознак прихованого органного ураження серця. Діагноз HHV 6-інфекції підтвердився через ідентифікацію ДНК вірусу в сироватці крові – за умов реактивації інфекції. Виявлення специфічних антитіл класу IgG та IgM при проведенні імуноферментного аналізу (ІФА), або методу флюоресценції антитіл, можуть бути альтернативною методом ДНК-діагностики [8]. Серологічні методи мають допоміжне значення, однак можуть бути корисними при сумнівних результатах молекулярно-генетичних та імуноморфологі-

Висновки

Гострі перикардити на основі герпесвірусної інфекції, на даний час, залишаються складною

чних тестів, однак ці тести в даної пацієнтки не проводились через незначні фінансові можливості пацієнтки. Диференційна діагностика HHV 6-інфекції, досить складна і в кожному випадку потребує індивідуального підходу. Насамперед необхідно диференціювати гостру інфекцію з рецидивом, що має надзвичайно важливе значення для тактики лікування. Диференційний діагноз необхідно проводити у випадку інших, в тому числі і герпесвірусних інфекцій, перебіг яких супроводжується подібними висипаннями: оперізувальний герпес, везикулярний рикетсіоз, герпангіна, поліморфна ексудативна еритема, ВІЛ-інфекція, системний червоний вовчак, тощо. Герпетичне ураження перикарду необхідно диференціювати з ураження перикарду при аутоімунних хворобах (системний червоний вовчак, системна склеродермія, синдром Дресслера та інші) [7, 8].

діагностичною проблемою, яка показана в описі даного клінічного випадку та потребують міждисциплінарного діагностичного підходу.

References (список літератури)

1. Komaroff AL, Ar buckle JH, Medveczky PG, Ablashi DV. Human herpesvirus-6 — basic biology, diagnostic testing, and antiviral efficacy. *J. Med. Virol.* 2010;82:1560 – 1568.
2. Adams MJ, Carstens EB. Ratification vote on taxonomic proposal to the International Committee on Taxonomy of Viruses (2012). *Archives of virology*. 2012. Vol. 157 (7): 1411–1422.
3. Davison A, Pellett P, Stewart J. Rename species in the family Herpesviridae to incorporate a sub family designation // IC-TVonline. Code assigned: 2015.010aD. 2015. 5 p.
4. Agut H, Bonnafous P, Gautheret-Dejean A. Human Herpes viruses 6A, 6B, and 7. *Microbiol Spectr.* 2016. Vol. 4 (3): 1110–1128.
5. Alvarez-Lafuente R, García-Montojo M, De las Heras V, Bartolomé M, Arroyo R. Clinical parameters and HHV-6 active replication in relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*. 2006. Vol. 37 (1): 24–26.
6. Flamand L, Komaroff AL, Ar buckle JH, Medveczky PG., Ablashi D. V. Review, part 1: Human herpesvirus-6-basic biology, diagnostic testing, and antiviral efficacy. *Journal of medical virology*. 2010. Vol. 82 (9):1560–1568.
7. Melekhina EV, Mysika AD, Kalugina M.Yu., et al. [Modern ideas about infection with the human herpes simplex virus of type 6]. *Archives of internal medicine* №1. 2016:13–19.
8. Agut H, Bonnafous P, Gautheret-Dejean A. Laboratory and clinical aspects of human herpesvirus 6 infection. *Clinical Microbiology Reviews*. 2015. Vol. 28: 313–335.
9. Gautheret-Dejean A, Bonnafous P, Agut H. Diagnosis and practice of virological monitoring of infections by the human herpes viruses 6A and 6B. *Ann. Biol. Clin. (Paris)*. 2016. V. 74(2):156–67.
10. Stefanski HE, Thibert KA, Pritchett J, Prusty BK, Wagner JE, Lund TC. Fatal Myocarditis Associated With HHV-6 Following Immunosuppression in Two Children. *Pediatrics*. 2016. V. 137. doi: 10.1542/peds.

(received 27.07.2017, published online 29.09.2017)

(одержано 27.07.2017, опубліковано 29.09.2017)



Abstract

I. G. Fomenko,
E. S. Shershneva,
A. Yu. Lopatka,
Y. I. Dubovyk,
O. A. Obukhova,
V. Yu. Harbuzova,
Sumy State University, 2
Rymskogo-Korsakova str., Sumy,
Ukraine 40007

ANALYSIS OF ASSOCIATION OF BSMI-, APAI-, TAQI-POLYMORPHIC VARIANTS IN THE VDR GENE WITH CHRONIC GENERALIZED PERIODONTITIS

Introduction. Nowadays the role of vitamin D and vitamin D receptor (VDR) in the development of common multifactor diseases, including diabetes mellitus, multiple sclerosis, cancer of various localizations, arterial hypertension, ischemic stroke, skin diseases etc. is actively studied. Participation of vitamin D in bone remodeling and mineralization processes, as well as its importance in the inflammatory reactions and immune response regulation, determine its important role in the pathogenesis of periodontitis. Since the mineral density reducing of the bone tissue of the jaw alveolar processes is a favorable background for the detrimental effect of periodontopathogenic microflora, the question about association between periodontitis and mineral metabolism regulation disorders attracts the attention of dentists more and more. The problem of VDR gene polymorphisms influence on the probability of the periodontitis onset and progression is also in the range of studied issues. In recent years a lot of studies have been conducted in different countries but their results are quite controversial.

Purpose. To analyze the association between VDR gene BsmI, ApaI, TaqI polymorphisms and chronic generalized periodontitis development.

Materials and Methods. The buccal epithelial cells of 116 patients with chronic generalized periodontitis and 67 control subjects were used. VDR gene BsmI (rs1544410) ApaI (rs7975232) and TaqI (rs731236) (rs9934438) polymorphisms genotyping was performed using PCR-RFLP (polymerase chain reaction with following restriction fragment length polymorphism analysis) techniques. Statistical analyses were performed using Statistical Package for Social Science software (SPSS, version 17.0, Chicago, IL, USA). All statistical tests were two-sided, the value of $P < 0.05$ was considered as significant.

Results. The data obtained in present work demonstrated that distribution of VDR gene BsmI, but not ApaI and TaqI polymorphisms genotypes was statistically different between periodontitis patients and control group ($P = 0.046$, $P = 0.084$, $P = 0.085$ resp.). Herewith logistic regression analysis revealed the risk for chronic generalized periodontitis development in patients with BB genotype (BsmI polymorphism) was higher than for individuals with bb genotype (OR = 3.143; $P = 0.009$). Heterozygotes aA (ApaI polymorphism) had a higher risk for chronic periodontitis than aa-genotype carriers (OR = 2.208; $P = 0.029$). It has been also shown that probability of chronic periodontitis development in patients with Tt-genotype (TaqI polymorphism) was higher compared to subjects with TT-genotype (OR = 2.082; $P = 0.028$).

Conclusion. VDR gene BsmI, ApaI, TaqI polymorphisms are associated with chronic generalized periodontitis development in Ukrainian population. BB genotype (BsmI polymorphism), aA genotype (ApaI polymorphism) and Tt genotype (TaqI polymorphism) are related to increased risk for chronic generalized periodontitis compared with main allele homozygotes.

Keywords: vitamin D receptor (VDR), gene polymorphism, periodontitis.

Corresponding author: 4webmaster4@gmail.com

Резюме

І. Г. Фоменко,
Є. С. Шершнєва,
О. Ю. Лопатка,
Є. І. Дубовик,
О. А. Обухова,
В. Ю. Гарбузова,
Сумський державний університет,
вул. Римського-Корсакова,
2, м. Суми, Україна, 40007

АНАЛІЗ АСОЦІАЦІЇ ПОЛІМОРФНИХ ВАРІАНТІВ BSMI, APAI, TAQI ГЕНА VDR ІЗ РОЗВИТКОМ ХРОНІЧНОГО ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО ПАРОДОНТИТУ

Наведено результати вивчення BsmI, ApaI, TaqI-поліморфізмів гена VDR у 116 хворих із хронічним генералізованим пародонтитом та 67 осіб контрольної групи. Встановлено, що BsmI, ApaI, TaqI-поліморфні варіанти гена VDR асоційовані з розвитком хронічного пародонтиту в українській популяції. У гомозигот за мінорним алелем В/В (BsmI-поліморфізм) ризик настання хронічного генералізованого пародонтиту в 3,14 рази, гетерозигот а/А (ApaI-поліморфізм) – 2,21 рази і Т/т (TaqI-поліморфізм) – 2,08 рази більший, ніж у гомозигот за основним алелем.

Ключові слова: рецептор вітаміну D (VDR), поліморфізм генів, пародонтит.

Резюме

И. Г. Фоменко,
Е. С. Шершнева,
А. Ю. Лопатка,
Е. И. Дубовик,
О. А. Обухова,
В. Ю. Гарбузова,
Сумский государственный университет,
ул. Римского-Корсакова,
2, г. Сумы, Украина, 40007

АНАЛИЗ АССОЦИИРОВАННОСТИ BSMI, APAI, TAQI-ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНА VDR С РАЗВИТИЕМ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО ПАРОДОНТИТА

Приведены результаты изучения BsmI, ApaI, TaqI-полиморфизмов гена VDR у 116 пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом и 67 лиц контрольной группы. Установлено, что BsmI, ApaI, TaqI-полиморфные варианты гена VDR ассоциированы с развитием хронического пародонтита в украинской популяции. У гомозигот по минорному аллелю В/В (BsmI-полиморфизм) риск возникновения хронического генерализованного пародонтита в 3,14 раза, гетерозигот а/А (ApaI-полиморфизм) – 2,21 раза и Т/т (TaqI-полиморфизм) – 2,08 раза выше, чем у гомозигот по основному аллелю.

Ключевые слова: рецептор витамина D (VDR), полиморфизм генов, пародонтит.

Автор, відповідальний за листування: 4webmaster4@gmail.com

Вступ

Спектр фундаментальних біологічних функцій вітаміну D, який реалізується ним через VDR-рецептор, дуже широкий – від регуляції кальцієвого гомеостазу до модуляції запальних реакцій, імунної відповіді, зростання і диференціювання клітин. Рецептори вітаміну D представлені, як в традиційних тканинах-мішенях (кишечник, кісткова тканина, нирки, парашитовид-

ні залози) так і в мозку, Т- і В-лімфоцитах, серці, ендотелії судин та ін. [1]. Метаболіти вітаміну D впливають на транскрипцію більш, ніж 200 генів. Тому сьогодні активно вивчається роль вітаміну D та VDR-рецептору в розвитку поширених мультифакторіальних захворювань, серед яких цукровий діабет, розсіяний склероз, рак різних локалізацій, гіпертонічна хвороба, ішемічний інсульт, шкірні захворювання та ін. [2–9].



Участь вітаміну D у кістковому ремоделюванні і процесах мінералізації, а також важливе значення в регуляції запальних реакцій і імунної відповіді, обумовлюють його вагому роль у патогенезі пародонтиту. Оскільки зниження мінеральної щільності кісткової тканини альвеолярних відростків щелеп є сприятливим фоном для ушкоджуючої дії пародонтопатогенної мікрофлори, останнім часом увагу стоматологів все більше і більше привертає питання зв'язку пародонтиту з порушенням регуляції мінерального обміну. У колі питань, що вивчаються й проблема впливу алельного поліморфізму гена *VDR* на ймовірність виникнення і прогресування пародонтиту [10]. В останні роки було проведено чимало досліджень в різних країнах, проте їх результати досить суперечливі.

Представлену роботу виконано в рамках науково-дослідної теми «Роль алельного поліморфізму генів у розвитку патологічних процесів і хвороб» (держ. реєстр. номер 0110U005038).

Мета дослідження – провести аналіз асоціації *BsmI*, *ApaI*, *TaqI*-поліморфізмів *VDR*-гена із розвитком хронічного генералізованого пародонтиту.

Матеріал і методи. У роботі використано букальний епітелій 116 хворих із хронічним генералізованим пародонтитом і 67 осіб без цієї хвороби. Матеріал зібраний на базі КЗ «Сумський обласний клінічний госпіталь ветеранів війни». 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 згоду на участь у дослідженнях з наступним забором матеріалу на генетичний аналіз.

Обстеження кожного пацієнта починалось зі збору загального анамнезу. З'ясовувались вік, стать, індекс маси тіла, шкідливі звички, рухова активність, основні та можливі фактори ризику деструктивних захворювань пародонту. Спеціальний анамнез включав наявність чи відсутність скарг на біль, рухомість зубів, кровоточивість ясен, неприємний запах з ротової порожнини. Пародонтологічне обстеження пацієнтів включало інструментальні та апаратні методи. Пародонтальним зондом визначалась клінічна втрата прикріплення (CAL), рецесія ясен та глибина

пародонтальної кишені. Враховуючи ці дані, пацієнтів поділили на контрольну та групу хворих хронічним генералізованим пародонтитом, яких в залежності від ступеня важкості захворювання поділили на 3 підгрупи: легкий ступінь – пародонтальні кишені 3-3,5 мм, середній – пародонтальні кишені 3,5-5 мм, тяжкий – пародонтальні кишені 5-6 мм (додаток до наказу МОЗ №566 від 23.11.2004). Також враховували класифікацію захворювань пародонту Американської Академії Пародонтології (recommended by the 1999 International Workshop for a Classification of Periodontal Disease and Conditions) за клінічною втратою прикріплення: легкий ступінь 1-2 мм CAL, середній – 3-4 мм CAL, тяжкий – > 5 мм CAL. За панорамними пошаровими рентгенівськими знімками визначалась повна деструкція кісткової тканини, на підставі чого підтверджувався ступінь важкості захворювання.

Визначення *BsmI*, *ApaI*, *TaqI*-поліморфізмів гена *VDR* проводили за допомогою методу полімеразної ланцюгової реакції (PCR) з наступним аналізом довжини рестрикційних фрагментів.

Для генотипування у пацієнтів спеціальним зондом збирали букальний епітелій з внутрішньої поверхні щок. Зонди поміщали у пробірки Eppendorf об'ємом 1,5 мл і зберігали у холодильнику при температурі -20°C. ДНК з букального епітелію виділяли, використовуючи набори *NeoPrep⁵⁰ DNA Magnet* («NEOGEN», Україна) згідно протоколу виробника.

Ампліфікацію ділянок гена рецептора вітаміну D, що містять сайти *BsmI* (rs1544410), *ApaI* (rs7975232), *TaqI* (rs731236), проводили за допомогою пар специфічних праймерів, («Metabion», Німеччина). Для ампліфікації брали 50-100 нг ДНК і додавали до суміші, що містила 5 мкл 5-кратного PCR-буферу, 1,5 мМ сульфату магнію, 250 мкМ суміші чотирьох нуклеотидтрифосфатів, по 15 рМ кожного з праймерів і 0,75 ОД *Taq*-полімерази («ThermoFisher Scientific», США), об'єм доводили до 25 мкл деіонізованою водою. PCR проводили в термоциклері *GeneAmp PCR System 2700* («Applied Biosystems», США). Послідовність нуклеотидів у праймерах і режими ампліфікації наведені у таблиці 1.

Рестрикцію фрагмента 8-го інтрону, що містить *BsmI*-поліморфізм, здійснювали у суміші з 6 мкл продукту ампліфікації, 2 ОД рестриктази *BsmI* («ThermoFisher Scientific», США) та буфе-

ра R такого складу: 10 мМ трис-НCl (рН 8,5), 10 мМ хлориду магнію 100 мМ хлориду калію і 0,1 мг/мл альбуміну. Суміш інкубували при 37°C протягом 20 годин. Якщо в 58980-й позиції гена *VDR* містився гуанін, ампліфікат, який

складався з 425 пар основ, розщеплювався рестриктазою *BsmI* на два фрагменти – 232 і 193 пари основ. У разі заміни гуаніну на аденін сайт рестрикції для *BsmI* втрачався, і утворювався один фрагмент розміром 425 пар основ.

Таблиця 1 – Методика проведення PCR

Поліморфізм	Нуклеотидна послідовність праймерів	Режим ампліфікації		
		D	H	E
<i>BsmI</i> rs1544410	П 5'-AGGGAGACGTAGCAAAAGGAG-3' З 5'-TGTCCCCAAGGTCACAATAAC-3'	94°C, 50 с	60°C, 45 с	72°C, 60 с
<i>ApaI</i> rs7975232	П 5'-CAGAGCATGGACAGGGAGCAA-3' З 5'-CACTTCGAGCACAAGGGGCGTTAGC-3'	94°C, 50 с	64,5°C, 50 с	72°C, 60 с
<i>TaqI</i> rs731236	П 5'-CAGAGCATGGACAGGGAGCAA-3' З 5'-CACTTCGAGCACAAGGGGCGTTAGC-3'	94°C, 50 с	61,5°C, 45 с	72°C, 60 с

Примітка: П – прямий праймер; З – зворотний праймер; D – денатурація; H – гібридизація праймерів; E – елонгація

Рестрикцію фрагмента, що містить *ApaI*-поліморфізм проводили у суміші з 6 мкл продукту ампліфікації, 5 ОД рестриктази *ApaI*, буфера В такого складу: 10 мМ трис-НCl (рН 7,5), 10 мМ хлориду магнію і 0,1 мг/мл альбуміну. Суміш інкубували при 37°C протягом 20 годин. Якщо в 59979-й позиції гена *VDR* містився гуанін, ампліфікат, який складався з 501 пари основ, розщеплювався рестриктазою *ApaI* на два фрагменти – 284 і 217 пар основ. У разі заміни гуаніну на тимін сайт рестрикції для *ApaI* втрачався, і утворювався один фрагмент розміром 501 пара основ.

Рестрикцію фрагмента 9 екзона, що містить *TaqI*-поліморфізм здійснювали в суміші з 6 мкл продукту ампліфікації, 5 ОД рестриктази *TaqI*, буферу *TaqI* такого складу: 10 мМ трис-НCl (рН 8,0), 5 мМ хлориду магнію, 100 мМ NaCl і 0,1 мг/мл альбуміну. Суміш інкубували при 37°C протягом 20 годин. Наявність у 60058-й позиції гена *VDR* тиміну перешкоджає рестрикції, а при заміні тиміну на цитозин рестриктаза *TaqI* розщеплює ампліфіковану ділянку (довжина – 501 пара основ) на два фрагменти: 294 і 207 пар основ.

Ампліфікати та продукти рестрикції розділяли в 2,5% агарозному гелі, що містив 10 мкг/мл бромистого етидію. Візуалізацію ДНК після електрофорезу здійснювали за допомогою транслюмінатора ("Біоком", Росія).

Статистичний аналіз проводили з використанням програми SPSS-17. При цьому достовірність відмінностей визначали за χ^2 -критерієм. Значення $P < 0,05$ вважали достовірним.

Результати дослідження та їх обговорення.

Генотипування хворих із хронічним генералізованим пародонтитом та пацієнтів контрольної групи за *BsmI*, *ApaI*, *TaqI*-поліморфізмами *VDR*-гена дало змогу встановити частоту трьох можливих варіантів генотипів за вивченими SNP в контрольній і основній групах, частоту основного і мінорного алелів і перевірити відповідність їх розподілу закону Харді-Вайнберга (табл. 2). Показано, що співвідношення основних і мінорних алелів в обох групах за вивченими поліморфізмами істотно не відрізняються від очікуваних ($P > 0,05$).

На рис.1 наведено частоту різних поліморфних варіантів гена *VDR* за *BsmI*, *ApaI*, *TaqI*-поліморфізмами у пацієнтів, що були об'єктом дослідження.

Порівняння частоти різних варіантів генотипів за *BsmI*-поліморфізмом у контрольній групі і серед хворих з хронічним генералізованим пародонтитом дало такі результати: співвідношення генотипів b/b, b/B і B/B в контрольній групі становило 49,3 %, 40,3 % і 10,4 % відповідно, а в основній – 33, 6%, 44,0 % і 22,4 %. Показник P , визначений за χ^2 -критерієм Пірсона, дорівнював 0,046, що свідчить про достовірну різницю у розподілі алельних варіантів гена *VDR* за *BsmI*-поліморфізмом між хворими з пародонтитом та контрольною групою. Даний висновок було підтверджено методом логістичної регресії (табл.3). У гомозигот за мінорним алелем (B/B) ризик розвитку хронічного пародонтиту у 3,14 раза більший, ніж у гомозигот за основним алелем ($P = 0,019$).

Таблиця 2 – Частота алельних варіантів і алелів за BsmI, ApaI, TaqI-поліморфізмами гена VDR у контрольній групі і у хворих із хронічним генералізованим пародонтитом

Генотип	Контрольна група	Хворі з пародонтитом
BsmI-поліморфізм		
Гомозиготи b/b, n (%)	33 (49,3)	39 (33,6)
Гетерозиготи b/B, n (%)	27 (40,3)	51 (44,0)
Гомозиготи B/B, n (%)	7 (10,4)	26 (22,4)
b-алель	0,69	0,56
B-алель	0,31	0,44
χ^2	0,18	1,39
P	> 0,05	> 0,05
ApaI-поліморфізм		
Гомозиготи a/a, n (%)	25 (37,3)	26 (22,4)
Гетерозиготи a/A, n (%)	27 (40,3)	62 (53,4)
Гомозиготи A/A, n (%)	15 (22,4)	28 (24,2)
a-алель	0,57	0,49
A-алель	0,43	0,51
χ^2	2,07	0,56
P	> 0,05	> 0,05
TaqI-поліморфізм		
Гомозиготи T/T, n (%)	32 (47,8)	37 (31,9)
Гетерозиготи T/t, n (%)	27 (40,3)	65 (56,0)
Гомозиготи t/t, n (%)	8 (11,9)	14 (12,1)
T-алель	0,68	0,60
t-алель	0,32	0,40
χ^2	0,38	3,22
P	> 0,05	> 0,05

Примітка: n – кількість пацієнтів, χ^2 і P відображають відхилення у кожній групі від рівноваги Харді-Вайнберга

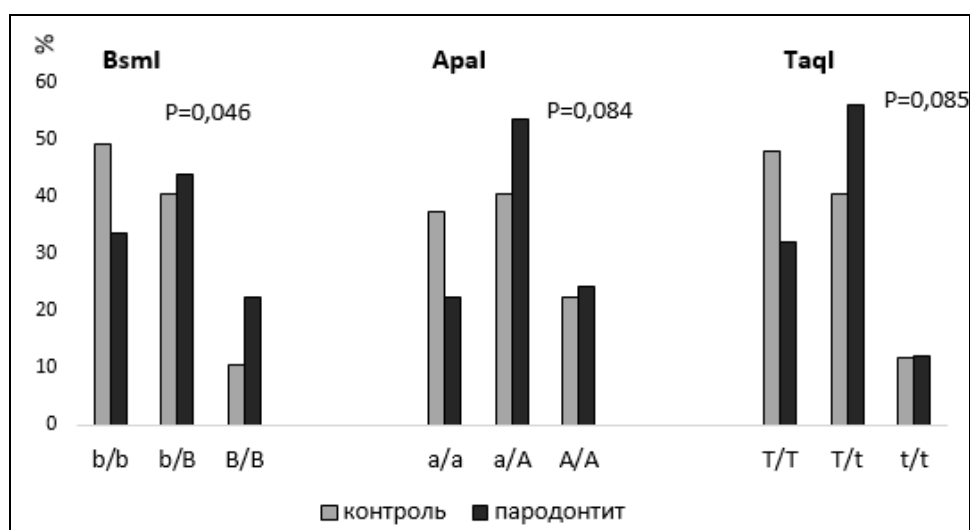


Рисунок 1 – Частота алельних варіантів гена VDR за BsmI, ApaI, TaqI-поліморфізмами у хворих із хронічним генералізованим пародонтитом (чорні стовпчики) і в контрольній групі (сірі стовпчики). P – статистична значущість відмінності показників за χ^2 -критерієм Пірсона

Аналіз частоти генотипів за AраI-поліморфізмом показав, що в контрольній групі співвідношення між гомозиготами за основним а-алелем (а/а), гетерозиготами (а/А) і гомозиготами за мінорним А-алелем (А/А) складало 37,3 %, 40,3 % і 22,4 %, тимчасом як у хворих із хронічним генералізованим пародонтитом відповідні показники дорівнювали 22,4 %, 53,4 % і 24,2 %. Відмінності у розподілі генотипів між групами порівняння виявилися статистично незначущими ($P = 0,084$). Проте, використання методу логістичної регресії дозволило з'ясувати, що у гетерозигот а/А ризик настання

хронічного пародонтиту у 2,21 рази більший, ніж носіїв а/а-генотипу ($P = 0,029$).

Співвідношення Т/Т, Т/т, т/т-генотипів за локусом ТаqI гена VDR у контролі становило 47,8 %, 40,3 % і 11,9 %, а в основній групі – 31,9 %, 56,0 % і 12,1 % відповідно. Показник P , розрахований за χ^2 -критерієм Пірсона, дорівнював 0,085, що дає підстави говорити про відсутність різниці у розподілі алельних варіантів за ТаqI-поліморфізмом гена VDR. Методом логістичної регресії виявлено, що у гетерозигот ймовірність розвитку хронічного пародонтиту у 2,08 рази більша, ніж у гомозигот за основним алелем ($P = 0,028$).

Таблиця 3 – Аналіз ризику хронічного генералізованого пародонтиту залежно від BsmI, AраI, ТаqI-поліморфних варіантів гена VDR

Поліморфізм	Порівняння генотипів	P	OR (95% CI)
BsmI	bB vs bb	0,162	1,598 (0,828–3,085)
	BB vs bb	0,019	3,143 (1,210–8,165)
AраI	aA vs aa	0,029	2,208 (1,084–2,496)
	AA vs aa	0,169	1,795 (0,780–4,131)
ТаqI	Tt vs TT	0,028	2,082 (1,085–3,997)
	tt vs TT	0,412	1,514 (0,563–4,070)

Примітка: P – статистична значимість; OR – відношення ризику; CI – довірчий інтервал.

Ген рецептора вітаміну D (VDR) розташований у 12 хромосомі, містить 63 495 пар нуклеотидів і складається з 11 екзонів. На сьогодні описано 1518 однонуклеотидних поліморфізмів (SNP) гена VDR у людини. З них найкраще досліджено з точки зору їхньої асоціації з різними хворобами такі поліморфні варіанти: FokI, BsmI, AраI, ТаqI, EcoRV, Tru9I, Cdx2, polyA [30–8]. Нами було вивчено три з них – BsmI і AраI, що розташовані у 8 інtronі поруч із 9 екзоном, та ТаqI-поліморфізм, який міститься у 9 екзоні. Близькість зазначених поліморфних локусів до 3'-UTR-ділянки гена може певним чином позначатися на регуляції його експресії, оскільки відомо, що від цієї ділянки залежить стабільність мРНК, а отже, і кількість синтезованого білкового продукту.

Останнім часом проведено низку досліджень по вивченню асоціації поліморфних варіантів гена VDR із розвитком захворювань пародонту. Проте отримані результати часто суперечливі і неоднозначні.

Ранні дослідження ролі поліморфних варіантів VDR у патогенезі пародонтозу були присвячені вивченню зв'язку генетичних факторів з

клінічними проявами хвороби. Так, Hennig B.J. et al. була встановлена асоціація між t-алелем за ТаqI-поліморфізмом і раннім початком пародонтиту [11]. Групою китайських дослідників встановлений зв'язок Tt-генотипу і t-алеля із агресивними формами пародонтиту [12]. Враховуючи вплив вітаміну D, опосередкований його взаємодією з VDR, на імунну функцію, з одного боку, та на резорбцію кісткової тканини, з іншого, автори роботи роблять припущення, що ефекти, пов'язані з резорбцією сприяють у більшій мірі розвитку агресивних форм, тоді як вплив на імунну функцію викликають хронічний пародонтит у дорослих. Праця Koji Inagaki et al. [13] присвячена вивченню кореляції між генотипами VDR, прогресією пародонтиту і втратою зубів. Авторами показано, що AA-генотип за AраI-поліморфізмом позитивно корелює з втратою альвеолярної кісткової маси, клінічною втратою прикріплення і втратою зубів у чоловіків похилого віку. De Brito Junior R.B. et al. виявили, що ТаqI і BsmI-поліморфізми гена VDR асоційовані з клінічною втратою прикріплення при захворюваннях пародонту у бразильського населення [14]. Авторами припускають, що поліморфні варі-

анти VDR можуть виступати індикаторами ризику хронічного пародонтиту.

У більш пізніх дослідженнях вчені зосередились на вивченні ризику розвитку пародонтиту в залежності від генотипів VDR у деяких популяціях. Ji X.W. et al. не знайшли зв'язку TaqI-поліморфізму з пародонтитом у китайців різного етнічного походження [15]. У той час як у іншому китайському дослідженні доведений зв'язок BsmI і TaqI-поліморфізмів із важким формами пародонтиту [16]. Zhang L. et al. також виявили, що гетерозиготний генотип (Tt) за TaqI-поліморфізмом асоційований з агресивним пародонтитом у китайській популяції. Автори показали, що у жінок з таким генотипом ризик захворювання у 6 разів вищий [17]. Результати дослідження груп Baldini A. [18] та Martelli F.S. [19] підтверджують, що T-алель гена VDR за TaqI-поліморфізмом асоційований із захворюванням пародонту у італійців. Гетерозиготний генотип Tt також асоційований із розвитком пародонтиту у мешканців Бразилії [20]. Chantarangsri S. et al. вивчали роль поліморфних варіантів FokI, BsmI, ApaI і TaqI у розвитку пародонтиту і показали, що FokI-поліморфізм пов'язаний з важкими формами пародонтиту у популяції Таїланду, крім того цей зв'язок посилюється у курців [21]. У подібному дослідженні El Jilani M.M. доведена роль ApaI-поліморфізму з хронічним пародонтитом серед лівійського населення [22]. У метааналізі Deng H. et al., що був оснований на 15 дослідженнях і включав 2600

осіб, було вивчено роль BsmI, TaqI, ApaI і FokI-поліморфізмів у розвитку пародонтиту [23]. Автори встановили, що AA-генотип за ApaI-поліморфізмом збільшує ризик хронічного пародонтиту у 2,2 рази. Зв'язку з агресивними формами пародонтиту за жодним із вивчених поліморфізмів виявлено не було. Генотип bb за BsmI-локусом та aa-генотип за поліморфізмом ApaI асоціюються з підвищеним ризиком розвитку хронічного пародонтиту (OR = 2,4 та OR = 3,4 відповідно) у мешканців Йорданії [24]. Tobón-Arroyave S.I. et al. зв'язку поліморфних варіантів гена VDR з розвитком хронічного пародонтиту у населення Колумбії не знайшли. Хоча автори вказують на можливий синергійний вплив вивчених SNP разом з іншими факторами ризику на розвиток пародонтиту [25]. BsmI, ApaI і TaqI-поліморфізми не пов'язані з пародонтитом у турецькій популяції [26]. Гаплотипний аналіз показав, що певні гаплотипи VDR можуть бути пов'язані із ризиком тяжкого хронічного пародонтиту у японських чоловіків [27].

На сьогодні встановлено, що поліморфні варіанти BsmI, ApaI і TaqI знаходяться у міцному нерівноважному зчепленні [28] та формують стійкий гапоблок, певні варіанти якого виступають генетичними маркерами розвитку захворювань пародонту. Тому сучасний аналіз генетичної детермінованості пародонтиту переорієнтовується на вивчення асоціації гаплотипів із розвитком даного захворювання.

Висновки

1. BsmI, ApaI, TaqI-поліморфні варіанти гена VDR асоційовані з розвитком хронічного генералізованого пародонтиту в українській популяції.

2. У гомозигот за мінорним алелем B/B

Перспективи подальших досліджень

Оскільки сьогодні вважають, що гаплотипний аналіз є більш ефективним методом пошуку генетичних детермінант розвитку мультифакторіальних хвороб, подальші дослідження будуть

(BsmI-поліморфізм), гетерозигот a/A (ApaI-поліморфізм) і T/t (TaqI-поліморфізм) ризик розвитку хронічного генералізованого пародонтиту більший, ніж у гомозигот за основним алелем.

присвячені вивченню впливу гаплотипів, утворених алелями за BsmI, ApaI, TaqI-поліморфними варіантами гена VDR на розвиток захворювань пародонту.

References (список літератури)

1. DeLuca H.F. [Overview of general physiologic features and functions of vitamin D]. Am. J. Clin. Nutr. 2004;l:1689S-1696S.
2. Manchanda PK, Bid HK. [Vitamin D receptor and type 2 diabetes mellitus: Growing therapeutic opportunities]. Indian J Hum Genet. 2012;18(3):274–275. doi: 10.4103/0971-6866.107975
3. Abbas S, Nieters A, Linseisen J, Slinger T, Kropp S, Mutschelknauss EJ, Flesch-Janys D, Chang-Claude J. [Vitamin D receptor

- gene polymorphisms and haplotypes and postmenopausal breast cancer risk]. *Breast Cancer Research*. 2008;10(2). <https://doi.org/10.1186/bcr1994>
4. Horst-Sikorska W, Kalak R, Wawrzyniak A, Marcinkowska M, Celczynska-Bajew L, Slomski R. [Association analysis of the polymorphisms of the VDR gene with bone mineral density and the occurrence of fractures]. 2007;25(5):310-319.
5. Barr R, Macdonald H, Stewart A, McGuigan F, Rogers A, Eastell R, Felsenberg D, Glüer C, Roux C, Reid DM. [Association between vitamin D receptor gene polymorphisms, falls, balance and muscle power: results from two independent studies (APOSS and OPUS)]. *Osteoporos Int*. 2010;21(3):457-466. doi: 10.1007/s00198-009-1019-6
6. Tajouri L, Ovcaric M, Curtain R, Johnson MP, Griffiths LR, Csurhes P, Pender MP, Lea RA. [Variation in the vitamin D receptor gene is associated with multiple sclerosis in an Australian population]. *J Neurogenet*. 2005;19(1):25-38.
7. Tanriover MD, Tatar GB, Uluturk TD. [Evaluation of the effects of vitamin D receptor and estrogen receptor 1 gene polymorphisms on bone mineral density in postmenopausal women]. *Clin Rheumatol*. 2010;29:1285–1293.
8. Sinotte M, Rousseau F, Ayotte P, Dewailly E, Diorio C, Giguère Y, Bérubé S, Brisson J. [Vitamin D receptor polymorphisms (FokI, BsmI) and breast cancer risk: association replication in two case-control studies within French Canadian population]. *Endocr Relat Cancer*. 2008;15(4):975–983. doi: 10.1677/ERC-08-0056
9. Ortlepp JR, Krantz C, Kimmel M, Korff A, Vespera K, Schmitz F, Mevissena V, Janssens U, Franke A, Hanrath P, Zerresb K, Hoffmann R. [Additive effects of the chemokine receptor 2, vitamin D receptor, interleukin-6 polymorphisms and cardiovascular risk factors on the prevalence of myocardial infarction in patients below 65 years]. *Int J Cardiol*. 2005;105(1):90–95.
10. Martelli FS, Martelli M, Rosati C, Fanti E. [Vitamin D: relevance in dental practice]. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2014;1(1):15-19.
11. Hennig BJ, Parkhill JM, Chapple IL, Heasman PA, Taylor JJ. [Association of a vitamin D receptor gene polymorphism with localized early-onset periodontal diseases]. *Journal of Periodontology*. 1999;70(9):1032-1038.
12. Tachi Y, Shimpuku H, Nosaka Y, Kawamura T, Shinohara M, Ueda M, Imai H, Ohura K, Sun J, Meng H. [Association of vitamin D receptor gene polymorphism with periodontal diseases in Japanese and Chinese]. *Nucleic Acids Research Supplement*. 2001;1:111-112.
13. Inagaki DK, Krall EA, Fleet JC, Garcia RI. [Vitamin D Receptor Alleles, Periodontal Disease Progression, and Tooth Loss in the VA Dental Longitudinal Study]. *Jornal of Periodontology*. 2003; 74(2):161-167.
14. De Brito Júnior RB, Scarel-Caminaga RM, Trevilatto PC, de Souza AP, Barros SP. [Polymorphisms in the vitamin D receptor gene are associated with periodontal disease]. *J Periodontol*. 2004;75(8):1090-1095.
15. Ji XW, Wang Y, Cao C, Zhong LJ. [Assessment of the link between Vitamin D receptor TaqI gene polymorphism and periodontitis: a meta-analysis in a Chinese population]. *Genet. Mol. Res*. 2016;6;15(4). Retrieved from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27808388>
16. Cao XJ, He L, Meng HX, Li P, Chen ZB. Beijing Da Xue Xue Bao. [Relationship between vitamin D receptor gene polymorphisms and chronic periodontitis]. 2015;18;47(4):697-702.
17. Zhang L, Meng HX, Zhao HS, Li QY, Xu L, Chen ZB, Shi D, Feng XH. [Correlation study on polymorphisms of vitamin D receptor gene in patients with periodontitis]. *Beijing Da Xue Xue Bao*. 2010;18;42(1):37-40.
18. Baldini A, Nota A, Fanti E, Martelli FS, Ottomano C, Lippi G. [Association between periodontal disease and Interleukin-1β +3953 and vitamin D receptor Taq1 genetic polymorphisms in an Italian caucasian population]. *Ann Stomatol (Roma)*. 2013;25;4(2):191-195.



19. Martelli FS, Mengoni A, Martelli M, Rosati C, Fanti E. [VDR TaqI polymorphism is associated with chronic periodontitis in Italian population]. *Arch Oral Biol.* 2011;56(12):1494-1498.
20. Borges MA, Figueiredo LC, Brito RB Jr, Faveri M, Feres M. [Microbiological composition associated with vitamin D receptor gene polymorphism in chronic periodontitis]. *Braz Oral Res.* 2009;23(2):203-208.
21. Chantarangsu S, Sura T, Mongkornkarn S, Donsakul K, Torrungruang K. [Vitamin D Receptor Gene Polymorphism and Smoking in the Risk of Chronic Periodontitis]. *J Periodontol.* 2016;87(11):1343-1351.
22. El Jilani MM, Mohamed AA, Zeglam HB, Alhudiri IM, Ramadan AM, Saleh SS, Elkabir M, Amer IB, Ashammakhi N, Enattah NS. [Association between vitamin D receptor gene polymorphisms and chronic periodontitis among Libyans]. *Libyan J Med.* 2015;19;10:26771. doi: 10.3402/ljm.v10.26771
23. Deng H, Liu F, Pan Y, Jin X, Wang H, Cao J. [BsmI, TaqI, ApaI, and FokI polymorphisms in the vitamin D receptor gene and periodontitis: a meta-analysis of 15 studies including 1338 cases and 1302 controls]. *J Clin Periodontol.* 2011;38(3):199-207. doi: 10.1111/j.1600-051X.2010.01685.x
24. Karasneh JA, Ababneh KT, Taha AH, Al-Abbadi MS, Marzouka Na, Jaradat SM, Thornhill MH. [Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with chronic and aggressive periodontitis in Jordanian patients]. *Eur J Oral Sci.* 2013; 21(6):551-558. doi: 10.1111/eos.12085
25. Tobón-Arroyave SI, Isaza-Guzmán DM, Pineda-Trujillo N. [Association Study of Vitamin D Receptor (VDR) - Related Genetic Polymorphisms and their Haplotypes with Chronic Periodontitis in Colombian Population]. *J Clin Diagn Res.* 2017;11(2):ZC60-ZC66. doi: 10.7860/JCDR/2017/23967.9451
26. Gunes S, Sumer AP, Keles GC, Kara N, Koprulu H, Bagci H, Bek Y. [Analysis of vitamin D receptor gene polymorphisms in patients with chronic periodontitis]. *Indian J Med Res.* 2008;127(1):58-64.
27. Naito M, Miyaki K, Naito T, Zhang L, Hoshi K, Hara A, Masaki K, Tohyama S, Muramatsu M, Hamajima N, Nakayama T. [Association between vitamin D receptor gene haplotypes and chronic periodontitis among Japanese men]. *Int J Med Sci.* 2007;22;4(4):216-222.
28. Uitterlinden AG, Fang Y, Van Meurs JB. [Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms]. *Gene.* 2004;338(2):143–156.

(received 01.09.2017, published online 29.09.2017)

(одержано 01.09.2017, опубліковано 29.09.2017)



Abstract

I. I. Shkolna,

V. E. Markevich,

*Sumy State University, Medical
Institute, 1 Sanatorna St., Sumy,
Ukraine, 40018;*

*Kyiv Medical University of UAFM,
9 Tolstoy St., Kyiv, Ukraine, 01004*

**FEATURES OF CONTENT AND BALANCE OF IRON, COPPER
AND ZINC IN MOTHERS' HAIR AND THEIR PREMATURE
NEWBORNS' HAIR**

Pregnancy, as a physiological condition, is associated with the need for essential trace elements, including Fe, Cu and Zn, whose balance is required for normal function of both pregnant women and their fetus. Violation of their admission to the mother body can lead to a delay in intrauterine growth and fetal development and to be one of the factors of preterm labor.

Materials and methods. We investigated the content of Fe, Cu and Zn in the hair of 40 mothers and their children. Children and their mothers were divided into three groups. Group I consisted of mothers and their newborns, who were born with an extremely low birth weight (ELBW) during gestation period 24–28 weeks. Group II included women who gave birth to newborns with very low birth weight (VLBW) in the gestation period 29–31 weeks. Group III consisted of mothers who gave birth to children with a low birth weight (MMT) in the period of gestation 32–36 weeks. The contents of trace elements were studied with an atomic absorption spectrophotometer C-115 MI.

Conclusions. We set average content and content ratios of trace elements (Fe, Cu and Zn) in the hair of women and their premature babies who were born prematurely in different periods of gestational process. It is established that the content of Fe, Cu and Zn in the hair of children is smaller than that of their mothers, regardless of gestational age. Ratio coefficient of hair $Cu_{\text{of the mother}}/Cu_{\text{of the baby}}$ was lower in the group of mothers and their children, born at a later date of gestation, indicating the active participation of the placenta in copper transporting at the final stages of intrauterine development. In hair of deep premature infants, compared with their mothers, iron was dominated due to the bigger needs of the fetus in it in the early stages of fetal development.

Keywords: essential micronutrients, preterm labor, hair, premature infants.

Corresponding author: shkolna.iryana@gmail.com

Резюме

І. І. Школьна,

В. Е. Маркевич,

*Сумський державний університет,
медичний інститут,
вул. Санаторна, 1, м. Суми, Ук-
раїна, 40018;*

*Київський медичний університет
УАНМ, вул. Льва Толстого, 9,
м. Київ, Україна, 01004*

**ОСОБЛИВОСТІ ВМІСТУ ТА БАЛАНСУ ЗАЛІЗА, МІДІ ТА
ЦИНКУ У ВОЛОСІ МАТЕРІВ ТА ЇХ НЕДОНОШЕНИХ
НОВОНАРОДЖЕНИХ**

Метою роботи було вивчення особливостей вмісту та балансу Fe, Cu, Zn у волоссі 40 жінок та їх недоношених новонароджених. Уміст мікроелементів вивчали за допомогою атомно-абсорбційного спектрофотометра C-115 MI. Встановлені середні показники вмісту та співвідношень есенціальних мікроелементів (Fe, Cu та Zn) у волоссі жінок та їх недоношених дітей, які народились передчасно у різні терміни гестаційного процесу. Встановлено, що вміст Fe, Cu

та Zn у волоссі дітей менший, ніж у їхніх матерів, незалежно від гестаційного віку. Коефіцієнт співвідношення у волоссі $Cu_{\text{матері}}/Cu_{\text{дитини}}$ був менший у групі матерів та їх дітей, народжених у більш пізній термін гестації. У волоссі глибоко недоношених дітей домінувало залізо у зв'язку з більшими потребами в ньому на ранніх етапах внутрішньоутробного розвитку.

Ключові слова: есенціальні мікроелементи, передчасні пологи, волосся, недоношеність.

Резюме

И. И. Школьная,

В. Э. Маркевич,

Сумский государственный университет, медицинский институт, ул. Санаторная, 1, г. Сумы, Украина, 40018;

Киевский медицинский университет УАНМ, ул. Льва Толстого, 9, г. Киев, Украина, 01004

ОСОБЕННОСТИ СОДЕРЖАНИЯ И БАЛАНСА ЖЕЛЕЗА, МЕДИ И ЦИНКА В ВОЛОСАХ МАТЕРЕЙ И ИХ НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ

Целью работы было изучение особенностей содержания и баланса Fe, Cu, Zn в волосах 40 женщин и их недоношенных новорожденных. Содержание микроэлементов изучали с помощью атомно-абсорбционного спектрофотометра С-115 МІ. Установлены средние показатели содержания и соотношений эссенциальных микроэлементов (Fe, Cu и Zn) в волосах женщин и их недоношенных детей, родившихся преждевременно в разные сроки гестационного процесса. Установлено, что содержание Fe, Cu и Zn в волосах детей меньше, нежели у их матерей, независимо от гестационного возраста. Коэффициент соотношения в волосах $Cu_{\text{матери}}/Cu_{\text{ребенка}}$ был меньше в группе матерей и их детей, родившихся в более поздние сроки гестації. В волосах глубоконедоношенных детей доминировало железо в связи большими потребностями в нем на ранних этапах внутриутробного развития.

Ключевые слова: эссенциальные микроэлементы, преждевременные роды, волосы, недоношенность.

Автор, відповідальний за листування: shkolna.irynd@gmail.com

Вступ

Під час вагітності особливо важливим є підтримка мікроелементного (МЕ) гомеостазу, адже його баланс необхідний для нормальної життєдіяльності як вагітної жінки, так і її плода. Внутрішньоутробний розвиток плода асоціюється з МЕ забезпеченням матері [1]. Важливість балансу мікронутрієнтів під час вагітності досі недооцінюється, хоча численні дослідження показують, що вони мають вирішальне значення для розвитку плода [2; 3]. Оскільки залізо, мідь і цинк є есенціальними МЕ, які забезпечують функціонування організму, то їх уміст та баланс визначає здоров'я новонародженої дитини [4; 5; 6; 7]. Порушення надходження до організму вагітної жінки мікронутрієнтів (у тому числі Fe, Cu, Zn) може призвести до затримки росту і розвитку плода та бути одним із чинників передчасних пологів [8; 9; 10].

Мета: дослідити вміст та баланс есенціальних МЕ (Fe, Cu, Zn) у волоссі жінок та їх дітей,

котрі народились передчасно у різні терміни гестаційного процесу.

Матеріали і методи.

Забір матеріалу (волосся) було проведено у 40 матерів та 40 їхніх дітей. Новонароджених та їх матерів було поділено на групи керуючись наказом МОЗ України від 29.08.2006 №584 та директивами ВОЗ щодо класифікації недоношених новонароджених згідно гестаційного віку [11]. Також були використані центильні криві параметрів розвитку Фентона [12].

До групи I увійшли матері та їх новонароджені, котрі народились з екстремально малою масою тіла (ЕММТ) у термін гестації 24–28 тижнів. Жінки, які народили новонароджених з дуже малою масою тіла (ДММТ) у термін гестації 29–31 тиждень увійшли до групи II. Групу III склали породілі, які народили дітей з малою масою тіла (ММТ) у термін гестації 32–36 тижнів. Окремо розглядали жінок, які народили здорових дітей у термін гестації > 37 тижнів

(група IV). У кожній групі було по 10 породіль та 10 новонароджених.

Середній гестаційний вік становив $26,2 \pm 0,51$, $30,6 \pm 0,16$, $34,3 \pm 0,47$, $39,6 \pm 0,48$ тижнів у першій, другій, третій та четвертій групі відповідно. Показники маси тіла дітей при народженні були $959 \pm 99,59$ г у групі I, $1637 \pm 72,74$ г – у групі II, $2141 \pm 112,3$ г – у групі III, 3584 ± 168 г – у групі IV.

Забір волосся проводили на першу добу після пологів, після отримання письмової інформативної згоди матері. МЕ у волосі визначали за допомогою атомно-абсорбційного спектрофотометра С-115 М1.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили з використанням Excel пакета Microsoft Office та програми «GraphPad», при

цьому визначали вибіркове середнє (М) та похибку середнього (m). Визначали розрахункові показники, а саме: коефіцієнт співвідношення МЕ у зразках матеріалу породіль та їхніх новонароджених, співвідношення есенціальних МЕ у волосі матерів та у їхніх дітей, які народились у термін гестації 24–28, 29–31, 32–36 тижнів. Визначали достовірність різниці з урахуванням критерію Стюдента (t), вважаючи за достовірне ймовірність помилки менше ніж 5 % ($p \leq 0,05$).

Результати і обговорення

Середній уміст заліза у волосі матерів, котрі народили дітей з ЕММТ у термін гестації 24–28 тижнів склав $32,53 \pm 2,14$ мкг/г та суттєво не відрізнявся від рівня вищезгаданого МЕ у групах II і III, що відображено в таблиці 1.

Таблиця 1 – Уміст есенціальних МЕ у волосі матерів та їх новонароджених дітей (мкг/г)

		Fe		Cu		Zn	
		мати	дитина	мати	дитина	мати	дитина
Група I (n = 10)	M	32,53	24,91	34,12	14,8	169,64	123,99
	m	2,14	0,9	1,77	0,62	5,33	2,12
	p ¹	0,0043*		0,0001*		0,0001*	
Група II (n = 10)	M	36,19	27,57	29,54	19,29	176,41	129,91
	m	2,84	2,01	2,11	1,28	6,1	5,69
	p ¹	0,0234*		0,0006*		0,0001*	
Група III (n = 10)	M	31,84	25,87	29,18	22,13	201,03	154,62
	m	2,33	2,22	1,83	1,08	11,11	9,11
	p ¹	0,0799		0,0039*		0,0047*	
Група IV (n = 10)	M	32,21	16,46	31,88	26,92	187,39	138,7
	m	0,96	0,76	1,06	0,88	3,15	4,58
	p ¹	0,0001*		0,0021*		0,0001*	
	p1	0,3181	0,2417	0,113	0,0054*	0,4136	0,3423
	p2	0,8295	0,6926	0,068	0,0001*	0,0202*	0,0042*
	p3	0,2518	0,5756	0,8989	0,1069	0,068	0,0336*

Примітка:

p¹ – достовірність різниці показників есенціальних МЕ між умістом у волосі матері і дитини;

p1 – достовірність різниці показників есенціальних МЕ в групах I та II;

p2 – достовірність різниці показників есенціальних МЕ в групах I та III;

p3 – достовірність різниці показників есенціальних МЕ в групах II та III;

* – різниця показників достовірна

Рівень Fe у волосі дітей був найвищий у групі II та не мав достовірної різниці з іншими досліджуваними групами.

Щодо міді, то найбільше його значення було у волосі породіль, які народили дітей з ЕММТ у термін гестації 24–28 тижнів (група I). У групах II та III показник умісту Cu був у 1,15 разу менший ($p > 0,05$).

Найнижче значення вмісту міді знаходили у волосі дітей групи I ($14,8 \pm 0,62$ мкг/г) та було в 1,3 та 1,5 разу меншим, порівняно з новонародженими груп II та III ($p = 0,0054$, $p = 0,0001$) відповідно.

Щодо вмісту цинку у волосі матерів, то найвищий рівень був у групі III і становив $201,03 \pm 11,11$ мкг/г, що в 1,19 разу більше, ніж у групі, жінок, котрі народили новонароджених

з ЕММТ у термін гестації 24–28 тижнів ($p = 0,0202$).

Найбільші рівні Zn у волоссі новонароджених знаходили у групі III, які були в 1,25 та 1,19 разу більше, ніж у групах I та II ($p = 0,0042$, $p = 0,0336$) відповідно.

Було досліджено коефіцієнт співвідношення есенціальних МЕ у волоссі матерів та їхніх дітей (таблиця 2). Виявлено що у парі $Cu_{\text{матері}}/Cu_{\text{дитини}}$ групи I показник був $2,36 \pm 0,18$, що в 1,5 та 1,8 разу більше, ніж у групі II і III ($p = 0,0008$, $p = 0,0001$) відповідно.

Таблиця 2 – Коефіцієнт співвідношення окремих МЕ у парі мати/дитина

		$Fe_{\text{матері}}/Fe_{\text{дитини}}$	$Cu_{\text{матері}}/Cu_{\text{дитини}}$	$Zn_{\text{матері}}/Zn_{\text{дитини}}$
Група I (n = 10)	M	1,31	2,36	1,37
	m	0,07	0,18	0,04
Група II (n = 10)	M	1,31	1,55	1,37
	m	0,05	0,08	0,05
Група III (n = 10)	M	1,25	1,31	1,31
	m	0,03	0,03	0,04
Група IV (n = 10)	M	1,98	1,18	1,36
	m	0,06	0,02	0,04
	p1	0,9575	0,0008*	0,9991
	p2	0,858	0,0001*	0,3092
	p3	0,8454	0,0165*	0,3601

Примітка:

p1 – достовірність різниці показників у групах I та II;

p2 – достовірність різниці показників у групах I та III;

p3 – достовірність різниці показників у групах II та III;

* – різниця показників достовірна

У природі хімічний елемент ніколи не взаємодіє поодиночі, тому важливу роль відіграє співвідношення між концентраціями МЕ [13; 14]. Нами досліджено співвідношення у парах Fe/Cu, Fe/Zn та Cu/Zn у волоссі матерів та їх недоношених новонароджених (таблиця 3). У волоссі новонароджених групи I у парі Fe/Cu виявлено достовірне збільшення показника в 1,4 разу, порівняно з новонародженими групи III ($p = 0,0074$), переважно за рахунок більш низьких рівнів міді у волоссі дітей, котрі народились з ЕММТ у термін гестації 24–28 тижнів. У волоссі дітей групи I спостерігали достовірно більші показники співвідношення у парі Fe/Cu, порівняно з їх матерями, що пов'язано з більшими потребами плода в залізі на ранніх етапах гестації.

У парі Fe/Zn показник як у волоссі і матерів, так і новонароджених був вищим у групі I, порівняно з групою III, переважно за рахунок більш низьких рівнів цинку у жінок і дітей, котрі народились у більш ранні терміни гестації.

Щодо пари МЕ Cu/Zn у волоссі дітей, то відмічали збільшення показника в 1,25 разу у групі II порівняно з I ($p = 0,0354$), що пов'язано зі з більшими рівнями міді у волоссі дітей, народже-

них з ДММТ, у термін 29–31 тижнів гестації. А ось у жінок достовірна різниця показників виявлена у групах I та III в 1,3 разу на користь породіль, що народили дітей з ЕММТ у терміні 24–28 тижнів за рахунок більш низьких рівнів цинку у їх волоссі.

Отже, середні показники вмісту заліза у ході гестаційного процесу у волоссі як у матерів так і у їхніх дітей у досліджуваних групах не мали достовірних змін. Хоча, спостерігали внутрішньогрупову різницю між рівнем Fe у волоссі матері і дитини. Виявили, що у матерів груп I та II показник умісту МЕ у волоссі був у 1,3 разу вищий, ніж у їх новонароджених ($p = 0,0043$, $p = 0,0234$) відповідно. У групі III вміст заліза у волоссі матерів мав тенденцію до збільшення в 1,24 разу, порівняно з їх дітьми ($p = 0,0799$). Це можливо свідчить про більшу потребу плода у вищезгаданому МЕ саме на більш пізніх термінах гестації. Адже залізо під час вагітності мобілізується з материнського депо, а його трансфер до плода відбувається впродовж усього терміну вагітності. Більшість фетального Fe накопичується у третьому триместрі гестаційного процесу [15].

Таблиця 3 – Співвідношення есенціальних МЕ у волоссі матерів та їх недоношених новонароджених

		Fe/Cu		Fe/Zn		Cu/Zn	
		мати	дитина	мати	дитина	мати	дитина
Група I (n = 10)	M	0,98	1,69	0,19	0,2	0,2	0,12
	m	0,095	0,02	0,018	0,009	0,008	0,006
	p4	0,0001*		0,6253		0,0001*	
Група II (n = 10)	M	1,28	1,5	0,2	0,21	0,17	0,15
	m	0,14	0,16	0,013	0,011	0,014	0,013
	p4	0,3145		0,5643		0,309	
Група III (n = 10)	M	1,16	1,22	0,16	0,17	0,15	0,15
	m	0,14	0,15	0,008	0,013	0,015	0,015
	p4	0,7733		0,5207		1,000	
Група IV (n = 10)	M	1,02	0,62	0,17	0,12	0,17	0,19
	m	0,04	0,04	0,004	0,007	0,006	0,003
	p4	0,0001*		0,0001*		0,008*	
	p1	0,1005	0,2691	0,7123	0,4775	0,0786	0,0354*
	p2	0,3235	0,0074*	0,0805	0,0617	0,0108*	0,0719
	p3	0,5682	0,2236	0,0086*	0,0256*	0,3913	0,9209

Примітка:

p1 – достовірність різниці показників співвідношення есенціальних МЕ у групах I та II;

p2 – достовірність різниці показників співвідношення есенціальних МЕ у групах I та III;

p3 – достовірність різниці показників співвідношення есенціальних МЕ у групах II та III;

p4 – достовірність різниці показників співвідношення есенціальних МЕ у волоссі матерів і їхніх дітей;

* – різниця показників достовірна

Стосовно рівня міді у волоссі жінок, то він був відносно сталий у ході гестаційного процесу. Слід зауважити, що Cu у волоссі недоношених дітей накопичувався у ході внутрішньоутробного розвитку. В усіх трьох досліджуваних групах відмічалось більш високі показники вмісту міді у матерів, порівняно з їх новонародженими. Дослідники стверджують, що трансфер міді через плаценту зростає протягом гестації [16]. Це підтверджують результати нашого дослідження, адже у групі I, у матерів вміст міді був у 2,3 разу більший, ніж у їх новонароджених ($p = 0,0001$), а у групах II і III – в 1,5 та 1,3 разу більше ($p = 0,0006$, $p = 0,0039$) відповідно, що можливо пов'язано зі зниженням депонуючої функції плаценти стосовно вищезгаданого МЕ та трансфером його до плода у більш пізні терміни гестації.

У волоссі жінок, так і їх недоношених дітей відзначалось незначне накопичення цинку до 29–31 гестаційного тижня, після чого в 32–36 тижнів знаходили достовірне збільшення вмісту вищевказаного МЕ. Слід зазначити, що внутрі-

шньогрупову достовірну різницю між вмістом цинку у волоссі породіль та їх недоношених новонароджених знаходили в усіх досліджуваних групах на користь матерів. Тобто чим у більш пізній термін гестації були народжені діти, тим більші показники вмісту цинку у волоссі мали вони та їхні матері. Це підтверджує і дослідження інших авторів, які повідомляють, що ризик дефіциту цинку збільшується у недоношених немовлят і у дітей, що народились з малою масою для гестаційного віку, а додавання МЕ до раціону матері при вагітності призводить до зниження кількості випадків передчасних пологів [17; 18]. Уміст цинку в організмі матерів знижується під час вагітності в результаті гормональної супресії, а також внаслідок впливу фолатів заліза, які зменшують всмоктування Zn. Так як цинк є компонентом ферментів, важливих для росту плода, то його недостатність у новонароджених може бути причиною передчасних пологів, ЗВУР, вроджених вад ЦНС та опорно-рухової системи [1; 19].

Висновки

1. Уміст есенціальних МЕ (Fe, Cu, Zn) у волоссі новонароджених був менший, порівняно з їхніми матерями, незалежно від гестаційного віку.
2. Коефіцієнт співвідношення міді у волоссі жінок і їх новонароджених ($\text{Cu}_{\text{матері}}/\text{Cu}_{\text{дитини}}$) був нижчим у тих, котрі народились у більш пізні терміни гестації, що свідчить про активну

участь плаценти у трансфері міді для задоволення підвищених потреб плода на завершальних етапах гестації.

3. У волоссі глибоконедоношених дітей, порівняно з їхніми матерями, показники співвідношення у парі Fe/Cu більші, що свідчить про домінування заліза у зв'язку більшими потребами в ньому на ранніх етапах гестації.

References (список літератури)

1. Krajewski P, Chudzik A, Pokrzywnicka M, Kalinka J, Kwiatkowska M. Macro-, micro- and trace elements concentrations in mother's and newborn's hair and its impact on pregnancy outcome: a review. *Archives of Perinatal Medicine*. 2009;15(2):67–71.
2. Christian P, Stewart CP. Maternal micro-nutrient deficiency, fetal development, and the risk of chronic disease. *J Nutr*. 2010;140(3):437–445. doi: 10.3945/jn.109.116327.
3. Khoushabi F, Shadan MR, Miri A, Sharifi-Rad J. Determination of maternal serum zinc, iron, calcium and magnesium during pregnancy in pregnant women and umbilical cord blood and their association with outcome of pregnancy. *Mater Sociomed*. 2016;28(2):104–107. doi: 10.5455/msm.2016.28.104-107.
4. Abbaspour N, Hurrell R, Kelishadi R. Review on iron and its importance for human health. *J Res Med Sci*. 2014;19(2):164–176.
5. Bost M, Houdart S, Oberli M, Kalonji E, Huneau JF, Margaritis I. Dietary copper and human health: Current evidence and unresolved issues. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2016;35:107–115.
6. Bjørklund G, Aaseth J, Skalny AA, Suliburska J, Skalnaya MG, Nikonorov AA, Tinkov AA. Interactions of iron with manganese, zinc, chromium, and selenium as related to prophylaxis and treatment of iron deficiency. *J Trace Elem Med Biol*. 2017;41:41–53. doi: 10.1016/j.jtemb.2017.02.005.
7. Mayo-Wilson E, Junior JA, Imdad A, Dean S, Chan XS, Chan ES, Jaswal A, Bhutta ZA. Zinc supplementation for preventing mortality, morbidity and growth failure in children aged 6 month to 12 years of age. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;5:CD009384. doi: 10.1002/14651858.CD009384.pub2.
8. Rao R, Georgieff MK. Iron therapy for preterm infants. *Clin Perinatol*. 2009;36(1):27–42. doi: 10.1016/j.clp.2008.09.013.
9. Petkova-Marinova T, Ruseva B, Atanasova B, Paneva-Barzashka B, Laleva P, Petrov V. Relationships between parameters of iron metabolism and serum concentrations of copper and selenium in women with normal and problem pregnancies. *Merit Research Journal of Medicine and Medical Sciences*. 2016;4(8):406–414.
10. Marriott LD, Foote KD, Kimber AC, Delves HT, Morgan JB. Zinc, copper, selenium and manganese blood levels in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2007;92(6):494–497. doi: 10.1136/adc.2006.107755.
11. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller AB, Narwal R, Adler A, Garcia CV, Rohde S, Say L, Lown JE. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet*. 2012;379(9832):2162–2172. doi:10.1016/S01406736(12)60820-4.
12. Fenton TR, Kim JH. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatrics*. 2013;13(1):59. doi: 10.1186/1471-2431-13-59.
13. Nagorna NV, Bordyugova OV, Dubova GV, TSurkan MO, Alferov VV, Piklun VL. [Biological role of macro- and micro-elements in the childish organism. Diselementosis diagnostics]. *Actual*



- problems of transport medicine. 2010;3(21):99–104.
14. Kvashnina LV, Rodionov VP, Rachkovska VV. [Micro- and macroelement homeostasis and problems of dysmicroelementosis in childhood]. *Perinatology and pediatrics*. 2008; 3(35):91–97.
 15. Balesaria S, Hanif R, Salama MF, Raja K, Bayele HK, McArdle H, Srai SK. Fetal iron levels are regulated by maternal and fetal Hfe genotype and dietary iron. *Haematologica*. 2012;97(5):661–670. doi: 10.3324/haematol.2011.055046.
 16. McArdle HJ, Andersen HS, Jones H, Gambling L. Copper and iron transport across the placenta: Regulation and interactions. *J Neuroendocrinol*. 2008;20(4): 427–431. doi: 10.1111/j.1365-2826.2008.01658x.
 17. Wulf K, Wilhelm A, Spielmann M, Wirth S, Jenke AC. Frequency of Symptomatic Zinc Deficiency in very Low Birth Weight Infants. *Klin Padiatr*. 2013;225(1):13–17. doi: 10.1055/s-0032-1312610.
 18. Ota E, Mori R, Middleton P, Tobe-Gai R, Mahomed K, Bhutta ZA. Zinc supplementation for improving pregnancy and infant outcome. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2012;11;(7):CD000230. doi: 10.1002/14651858.CD000230.pub4.
 19. King JC. Determinants of maternal zinc status during pregnancy. *Am. J. Clin. Nutr*. 2000;71(5 Suppl):1334S-1343S.

(received 14.09.2017, published online 29.09.2017)

(одержано 14.09.2017, опубліковано 29.09.2017)



Abstract

M. V. Khyzhniak,
Yu. E. Pedachenko,
O. F. Tanasiychuk,
A. M. Furman,
Y. A. Bodnarchuk,
Romodanov Institute of
Neurosurgery of NAMS of Ukraine,
32 P. Mayborody str., Kyiv,
Ukraine, 04050;
Vinnitsia City Clinical Hospital for
Emergency Medical Care, 68
Kievskaya str., Vinnitsa, Ukraine

PUNCTURE LASER MICRODISCECTOMY: IMMEDIATE AND LONG-TERM RESULTS OF SURGICAL TREATMENT IN PATIENTS WITH MULTIPLE HERNIAS OF THE CERVICAL SPINE

Introduction. Osteochondrosis is degenerative-dystrophic disease of the spine, which affects the population of the most able-bodied age creating economic and social difficulties and leads to disability and disability. The first manifestations of osteochondrosis appear at the age of 20-30 years, and in the population over 50 years the frequency of the disease reaches up to 90 %, is more often observed in men who are engaged in heavy physical labor

To date, we know about the discogenic origin of osteochondrosis, which makes it possible to act purposefully on the disc, as the cause of its development, which was the impetus for the development of minimally invasive methods of treatment, one of which was puncture laser microdiscectomy.

Standard open methods of surgical treatment of herniated intervertebral discs are associated with high traumatization of soft tissues, bone structures of the spine, which as a result can lead to the development of a number of complications. Minimally invasive techniques to which the puncture laser microdiscectomy refers also do not have these drawbacks.

Lesions of adjacent intervertebral discs are often accompanied by the formation of a clinically significant, hernia at one level and protrusion or a hernia in an adjacent segment.

Purpose. to evaluate the immediate and long-term results of surgical treatment of patients with multiple hernias of the cervical spine operated using the method of puncture laser microdiscectomy.

Materials and methods. The results of 79 operations performed in patients with multiple hernias of the cervical spine performed in the department of minimally invasive and laser spinal neurosurgery were analyzed. in the period from 1997 to 2016. Of the 79 patients, 47 men and 32 women. The average age of the patients was 38.5 ± 0.9 . As shown in Figure 1, patients with anamnesis of disease up to 6 months prevailed.

All operations were performed under local anesthesia with mild premedication.

Despite the multilevel pathology, one and the same puncture of the skin consistently changed the direction of the needle. The passage of the needle to the fibrous ring was monitored by fluoroscopy. The pulse power was 20 W, the pulse duration was 0.3 seconds, the interval was 0.4 seconds, the total power was from 200 to 400 J (depending on the disk degeneration).

In the postoperative period, patients were allowed to get up 2 hours after surgery, prescribing antibiotics, using a semi-rigid cervical

orthosis for up to 2 weeks. Hospitalization in the hospital was 24 hours.

Conclusions. Puncture laser microdiscectomy allows:

- minimize surgical trauma;
- reduce the risk of postoperative sedimentation;
- is a safe, cost-effective method of surgery, reducing the length of stay of patients in a surgical hospital and reducing the terms of postoperative rehabilitation.

Keywords: multiple hernias of the cervical spine, puncture laser microdiscectomy.

Corresponding author: andrey-furman@ukr.net

Резюме

М. В. Хижняк,
Ю. Є. Педаченко,
О. Ф. Танасійчук,
А. М. Фурман,
Ю. А. Боднарчук,
ДУ «Інститут нейрохірургії
ім. А. П. Ромоданова НАМН
України», вул. П. Майбороди, 32,
м. Київ, Україна, 04050;
Вінницька міська клінічна лікар-
ня швидкої медичної допомоги,
вул. Київська, 68, м. Вінниця,
Україна

ПУНКЦІЙНА ЛАЗЕРНА МІКРОДИСКЕКТОМІЯ: НАЙБЛИЖЧІ ТА ВІДДАЛЕНІ РЕЗУЛЬТАТИ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З МНОЖИННИМИ ГРИЖАМИ ШИЙНОГО ВІДДІЛУ ХРЕБТА

На сьогоднішній день відомо про дискогенне походження остео-
охондрозу, що дає можливість цілеспрямовано діяти на диск, в
якості причини його розвитку, що і стало поштовхом для розвитку
мінінвазивних методів лікування одним з яких стала пункційна ла-
зерна мікродискектомія.

Стандартні відкриті методи хірургічного лікування гриж
міжхребцевих дисків супроводжуються високою травматизацією
м'яких тканин, кісткових структур хребта, що в результаті може
привести до розвитку ряду ускладнень. Мінінвазивні методики до
яких відноситься і пункційна лазерна мікродискектомія позбавлені
цих недоліків.

Ураження суміжних міжхребцевих дисків часто супроводжуєть-
ся формуванням клінічно значущою, грижі на одному рівні і про-
трузії або грижі в суміжному сегменті.

Метою роботи є проаналізувати та представити найближчі і від-
далені результати хірургічного лікування 79 пацієнтів з множинни-
ми грижами шийного відділу хребта прооперованих за допомогою
методики пункційної лазерної мікродискектомії. Серед прооперо-
ваних 47 чоловіків і 32 жінки, середній вік - $38,5 \pm 0,9$.

Результати хірургічного лікування оцінювали за шкалою Nurick,
MacNab. Виразність больового синдрому оцінювали за шкалою
ВАШ. У переважної більшості пацієнтів відзначено позитивну
післяопераційну динаміку у вигляді регресу больового синдрому,
поліпшення якості життя, ускладнень в післяопераційному періоді
не відзначалося.

Таким чином, пункційна лазерна мікродискектомія є високое-
фективним і безпечним, економічно вигідним методом хірургічного
лікування хворих з множинними грижами шийного відділу хребта.

Ключові слова: множинні грижі шийного відділу хребта,
пункційна лазерна мікродискектомія.

Резюме

**М. В. Хижняк,
Ю. Е. Педаченко,
А. Ф. Танасийчук,
А. Н. Фурман,
Ю. А. Боднарчук,**

*ГУ «Институт нейрохирургии
им. А. П. Ромоданова НАМН
Украины», ул. П. Майбороды, 32,
г. Киев, Украина, 04050;
Винницкая городская клиничес-
кая больница скорой медицинс-
кой помощи, ул. Киевская, 68,
г. Винница, Украина*

ПУНКЦИОННАЯ ЛАЗЕРНАЯ МИКРОДИСКЭКТОМИЯ: БЛИЖАЙШИЕ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С МНОЖЕСТВЕННЫМИ ГРЫЖАМИ ШЕЙНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА

На сегодняшний день известно о дискогенном происхождении остеохондроза, что дает возможность целенаправленно действовать на диск, в качестве причины его развития, что и стало толчком для развития миниинвазивных методов лечения одним из которых стала пункционная лазерная микродискэктомия.

Стандартные открытые методы хирургического лечения грыж межпозвоночных дисков сопряжены с высокой травматизацией мягких тканей, костных структур позвоночника, что в результате может привести к развитию ряда осложнений. Миниинвазивные методики к которым относится и пункционная лазерная микродискэктомия лишены этих недостатков.

Поражение смежных межпозвоночных дисков часто сопровождается формированием клинически значимой, грыжи на одном уровне и протрузии или грыжи в смежном сегменте.

Целью работы является проанализировать и представить ближайшие и отдаленные результаты хирургического лечения 79 пациентов с множественными грыжами шейного отдела позвоночника прооперированных с помощью методики пункционной лазерной микродискэктомии. Среди прооперированных 47 мужчин и 32 женщины, средний возраст – $38,5 \pm 0,9$.

Регресс неврологической картины оценивали по шкале Nurick. Выраженность болевого синдрома оценивали по шкале ВАШ. У подавляющего большинства пациентов отмечено положительную послеоперационную динамику в виде регресса болевого синдрома, улучшения качества жизни, осложнений в послеоперационном периоде не отмечалось.

Таким образом, пункционная лазерная микродискэктомия является высокоэффективным и безопасным, экономически выгодным методом хирургического лечения больных с множественными грыжами шейного отдела позвоночника.

Ключевые слова: множественные грыжи шейного отдела позвоночника, пункционная лазерная микродискэктомия.

Автор, відповідальний за листування: andrey-furman@ukr.net

Вступление

Исходя из данных литературных источников остеохондроз - заболевание, которое поражает население наиболее трудоспособного возраста создавая экономические и социальные трудности [1, 2], является причиной нетрудоспособности и инвалидности. Первые проявления остеохондроза появляются в возрасте 20-30 лет, а у населения старше 50 лет частота заболевания достигает до 90 %, чаще наблюдается у мужчин, которые занимаются тяжелым физическим трудом [3].

На сегодняшний день известно о дискогенном происхождении остеохондроза, что дает возможность целенаправленно действовать на диск, в качестве причины его развития, что и стало толчком для развития миниинвазивных методов лечения одним из которых стала пункционная лазерная микродискэктомия [4].

Стандартные открытые методы хирургического лечения грыж межпозвоночных дисков сопряжены с высокой травматизацией мягких тканей, костных структур позвоночника, что в результате может привести к развитию ряда

осложнений. Миниинвазивные методики к которым относится и пункционная лазерная микродискэктомия лишены этих недостатков.

Поражение смежных межпозвоночных дисков часто сопровождается формированием клинически значимой, грыжи на одном уровне и протрузии или грыжи в смежном сегменте.

Цель исследования: оценить ближайшие и отдаленные результаты хирургического лечения пациентов с множественными грыжами шейного отдела позвоночника оперированных методикой пункционной лазерной микродискэктомии.

Материалы и методы. Проанализированы и представлены ближайшие и отдаленные результаты 79 операций выполненных пациентам с множественными грыжами шейного отдела позвоночника с помощью методики пункционной

лазерной микродискэктомии, проведенных в отделении малоинвазивной и лазерной спинальной нейрохирургии ГУ «Институт нейрохирургии им. А.П. Ромоданова НАМН Украины» в период с 1997 по 2016 год. Из 79 пациентов 47 мужчин и 32 женщины. Средний возраст пациентов составлял – $38,5 \pm 0,9$.

Из 79 пациентов у 48 пациентов продолжительность заболевания составила – до 6 месяцев, у 17 пациентов – до 24-х месяцев, у 9 больных – до 60 месяцев, у 5 – до 120 месяцев.

Результаты проведенного хирургического лечения оценивали по шкале Nurick, MacNab. Выраженность болевого синдрома оценивали по шкале ВАШ. Как представлено на **рисунке 1** превалировали пациенты с анамнезом заболевания до 6 месяцев.

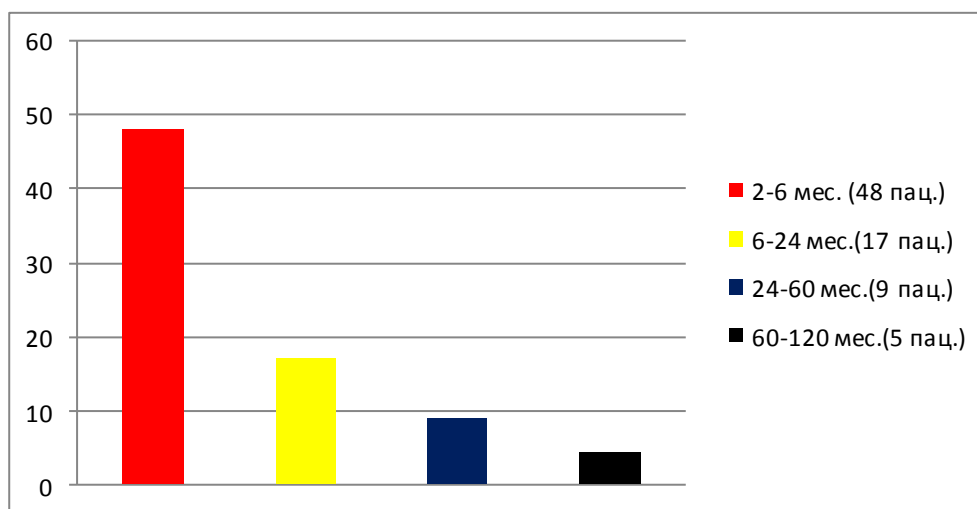


Рисунок 1 – Распределение пациентов по длительности заболевания

Распределение пациентов в зависимости от уровня поражения представлено на рисунке 2.

Как видно из **рисунка 2** наиболее часто по-

ражаются межпозвоночные диски на уровне C5-C6, C6-C7 (47 пациентов).

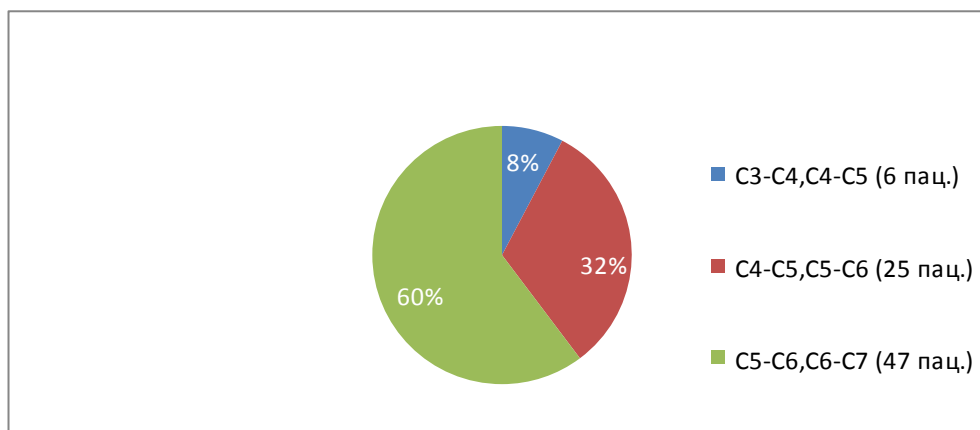


Рисунок 2 – Распределение пациентов по уровню поражения

У пациентов отмечалось наличие сразу нескольких синдромов (Таблица 1).

Всем пациентам в условиях стационара либо амбулаторно проведен курс консервативного лечения без положительного терапевтического эффекта.

Кроме неврологического осмотра всем пациентам проводилось стандартное обследование –

спондилография в стандартных проекциях и с функциональными пробами (43 пациента), магнитно-резонансная томография (79 пациентов), компьютерная томография (28 пациентов), электромиография (32 пациента). Магнитно-резонансная томография позволяла не только уточнить уровень поражения, но и определить степень гидрофильности межпозвоночного диска.

Таблица 1 – Распределение синдромов у оперированных пациентов

Синдромы	Количество случаев	%
Местный болевой синдром		
А Цервикалгия	71	89,8
Отдаленные болевые с-мы		
Лопаточно-реберный с-м	7	8,8
Міжлопаточний больовий с-м	64	81
Рефлекторно-дистрофические		
Плечелопаточный периартроз	36	45,5
Плечо-кисть	2	2,5
Рефлекторно-миотонические		
С-м нижней косой мышцы головы	4	5
С-м передней лестничной мышцы	2	2,5
Рефлекторно-ангиопатические		
Х позвоночной артерии	6	7,6

Показаниями к выполнению пункционной лазерной микродискэктомии являются: болевой синдром, отсутствие выраженной неврологической симптоматики, грыжевое выпячивание гидрофильного межпозвоночного диска до 1/3 сагиттального просвета позвоночного канала, наиболее эффективна у пациентов в возрасте от 20 до 50 лет, с анамнезом заболевания не более 1 года и последнего обострения до 6 мес [5–7].

Все операции проводились под местной анестезией с легкой премедикацией.

Несмотря на многоуровневость патологии использовали один и тот же прокол кожи последовательно меняя направление иглы. Контроль прохождения иглы к фиброзному кольцу осу-

ществляли с помощью флюороскопии. Мощность импульса – 20 Вт, длительность импульса составляла – 0,3 секунды, интервал – 0,4 секунды, суммарная мощность – от 200 до 400 Дж (в зависимости от дегенерации диска).

В послеоперационном периоде больным позволяли вставать спустя 2 часа после оперативного вмешательства, назначали антибиотики, использование полужесткого шейного воротника сроком до 2-х недель. Госпитализация в стационаре составляла 24 часа.

Результаты и их обсуждение.

Послеоперационная динамика неврологического состояния (по шкале Nurick) представлена в таблице 2.

Таблица 2 – Послеоперационная динамика неврологического состояния (по шкале Nurick)

	Ранний п/о период	6 мес.	1 год
1степ.	42/53,1 %	56/70,8 %	58/74,3 %
2степ.	34/43,0 %	22/27,8 %	18/23,1 %
3степ.	3/3,8 %	1/1,2 %	2/2,5 %
4степ.	0	0	0
всего	79	79	78*

* без учета реоперированного пациента

Таблица 3 – Оценка результатов хирургического лечения по (шкале MacNab)

	Ранний п/о период	6 мес.	1 год
Отличные	41/51,9 %	58/73,4 %	60/76 %
Хорошие	35/44,3 %	21/26,6 %	17/21,5 %
Удовлетворительные	3/3,8 %	2/2,5 %	1/1,2 %
Неудовлетворительные	0	0	0
Всего	79	79	78*

* без учета реоперированного пациента

Оценка результата хирургического лечения по (шкале MacNab) представлена в таблице 3.

Согласно шкалы ВАШ болевой синдром регрессировал с $5,8 \pm 1,4$ балла до $4,8 \pm 1,2$ в ран-

нем послеоперационном периоде, через 6 месяцев до $2,45 \pm 1,7$, а спустя 1 год до $1,8 \pm 0,11$.

Динамика рефлекторных, компрессионных синдромов послеоперационном периоде представлена в таблице 4.

Таблица 4 – Динамика рефлекторных, компрессионных синдромов послеоперационном периоде

	П/О период	Отличный (%)	Хороший (%)	Неудовлетворительный (%)
Радикулопатия с нарушением функции компремированных корешков	Ранний	85,0	13,0	2,0
	6 мес.	81,0	9,0	10,0
	1 год	87,0	5,0	8,0
с ирритацией компремированных корешков	Ранний	87,0	13,0	-
	6 мес.	98,0	2,0	-
	1 год	99,0	1,0	-
Миелопатия	Ранний	23,0	60,0	13,0
	6 мес.	47,0	32,0	21,0
	1 год	48,0	33,0	19,0
Миелорадикулопатия	Ранний	47,0	46,0	7,0
	6 мес.	72,0	16,0	12,0
	1 год	73,0	16,0	11,0
Рефлекторные Поражение позвоночной артерии	Ранний	57,0	37,0	8,0
	6 мес.	61,0	29,0	10,0
	1 год	55,0	31,0	18,0
миосклеротомные локальные	Ранний	81,0	13,0	6,0
	6 мес.	80,0	11,0	9,0
	1 год	82,0	11,5	6,5
отраженные	Ранний	78,0	17,0	5,0
	6 мес.	80,0	14,0	6,0
	1 год	80,5	10,0	9,5
Мышечно-тонические тунельные	Ранний	99,0	1,0	-
	6 мес.	99,0	1,0	-
	1 год	99,0	1,0	-
локальные	Ранний	86,0	4,0	10,0
	6 мес.	89,0	7,0	4,0
	1 год	87,0	9,0	4,0
Дистрофические висцеральные на расстоянии	Ранний	31,0	69,0	-
	6 мес.	39,0	39,0	22,0
	1 год	39,0	39,0	22,0
проекционная кардиалгия	Ранний	67,0	2,0	31,0
	6 мес.	67,0	2,0	31,0
	1 год	66,0	2,0	32,0
ангиопатические брахиалгические	Ранний	86,0	15,0	-
	6 мес.	72,0	16,0	12,0
	1 год	72,0	16,0	12,0

По результатам нашего исследования в одном случае в первые 1,5 месяца после операции пациент отметил регресс интенсивности болевого синдрома и пареза, но по возвращении к физической нагрузке предоперационные жалобы вернулись, пациенту было проведено стандартную микродискэктомию передним доступом с

последующей установкой кейджа, еще два пациента были реоперированы через год после ПЛМ. В остальных наблюдениях ни одного случая нарастания болевого синдрома или неврологической симптоматики в послеоперационном периоде не отмечено. Контроль МРТ в динамике выполнялся всем больным после операций.

Выводы

Пункционная лазерная микродискэктомию позволяет:

- минимизировать хирургическую травму;
- уменьшить риск послеоперационных осложнений;

- является безопасным, экономически выгодным методом хирургии, сокращающим срок пребывания больных в хирургическом стационаре и уменьшающим сроки послеоперационной реабилитации.

References (список литературы)

1. Mironov SP, Nazarenko LM, Cherkashov AM, Burlakova TM. Lechenie osteohondroza poyasnichnogo otdela pozvonochnika metodom lazernoy diskektomii. [Treatment of osteochondrosis of the lumbar spine using laser discectomy]. Moscow: *Vestnik travmatologii i ortopedii im. N.N. Priorova*, 1999, (2), 19-23 pp.
2. Nikolaev AP, Lazarev AF, Smirnov II. Metod lazernoy dekompressii v lechenii diskogennyih porazheniy pozvonochnika. [The method of laser decompression in the treatment of discogenic lesions of the spine]. Moscow: *Kremlevskaja medicina*, 1999, (1), 5-6 pp.
3. Pedachenko JuE. *Punkcionnaja lazernaja mikrodiskjektomija pri shejnyh diskogennyh nejrokompressionnyh sindromah* [Puncture laser microdiscectomy for cervical discogenic neurocompression syndromes]. Kiev: dis. kand. Med. Nauk 2008. 11 p.
4. Vasil'ev AJu, Kaznacheev VM. *Punkcionnaja lazernaja vaporizacija degenerirovannyh mezhpozvonkovykh diskov* [Puncture laser vaporization of degenerate intervertebral discs]. Moscow: Objedinennaja redakcija MVD, 2005. 128 p.
5. Hizhnjak MV. *Maloinvazivnaja hirurgija diskogennyh nejrokompressionnyh sindromov poyasnichnogo otdela pozvonochnika* [Minimally invasive surgery of discogenic neurocompression syndromes of the lumbar spine] Kiev: dis. d-ra med. nauk: 2006. 313 p.
6. Hizhnjak MV, Pedachenko JuE. *Punkcionnaja lazernaja mikrodiskjektomija* [Puncture laser microdiscectomy]. Kiev: Vid-vo Rajevs'kogo, 2009. 128 p.
7. Jacobs W, Tulder M, Arts M, Rubinstein S, Middelkoop M, Ostelo R, Verhagen A, Koes B, Peul W, Surgery versus conservative management of sciatica due to a lumbar herniated disc: a systematic review. *Journ. Eur. Spine*. 2011. (20). 513–522.

(received 22.09.2017, published online 29.09.2017)

(одержано 22.09.2017, опубліковано 29.09.2017)

Abstract

I. I. Bilozetsky,

*Ternopil State Medical University
named after I. Gorbachevsky of
Ministry of Health of Ukraine*

**EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF PREVENTIVE
AND POSTOPERATIVE ANALGESIA IN PATIENTS
WITH FACIAL BONE FRACTURES**

Objectives. To establish the efficiency of Diclofenac retard in preventive and postoperative analgesia in the treatment of facial bone fractures.

Material and methods. We examined 32 patients, for whom we perform surgery on facial bone fractures. They were randomized into three treatment groups. Patients from I group received oral ketorolac 10 mg after surgery, group II – prolonged diclofenac 100 mg during postoperative period, III – prolonged diclofenac 100 mg once before surgery and during postoperative period. A 100-mm visual analog scale (VAS) was used to assess the pain, and the quantitative parameters were checked every hour for 8 hours and then at 24, 48, 72 hour after the intervention. Edema was determined by the method used in similar studies Ustun et al., (2003). The trism of chewing muscles was measured as the distance between the incisors of maximum mouth opening. Edema of the face and trism were determined on days 1, 3, 5, 7.

Results. All patients complained of pain, swelling of the face and limitation of mouth opening during postoperative period. The analysis of the level of pain sensation showed significant differences between the analgesic effects of proven treatment programs. It was found that during the first postoperative hour, the lowest intensity was observed in treatment with retarded forms of diclofenac during the pre- and postoperative period. From the third to the sixth hour of the postoperative period there was an increase in pain in all groups, and in the first two groups the quantitative index of its value was significantly higher than in the third group. Although significant differences were observed among the patients from group I and II.

The fastest pace of pain relief was in patients from the third group with predominance of analgesic efficacy of diclofenac compared to ketorolac. A similar dynamics is established during 24, 48 and 72 hour of the postoperative period. The analysis of the quantitative values of the study of trism and edema of the face indicated positive dynamics on the 5th and 7th day with the finding of the most effective results using retarded forms of diclofenac, whereas in group I, positive dynamics was observed on the 8th day.

Conclusions. The study results allow us to conclude that preventive analgesia is the most effective in the direction of postoperative anesthesia, reduction of inflammation in the area of operation and in restoring the function. The use of retarded forms of diclofenac indicated significantly more potent analgesic and anti-inflammatory effects in comparison with ketorolac in patients after surgical management of facial bone fractures.

Keywords: facial bone fractures, non-steroidal anti-inflammatory drugs, visual scale of pain, trism.

Corresponding author: vbilozetsky@gmail.com

Резюме**І. І. Білозецький,**

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України», Тернопільська університетська лікарня, вул. Клінічна, 1, м. Тернопіль, 46002, Україна

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ПРЕВЕНТИВНОЇ І ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОЇ АНАЛГЕЗІЇ ПРИ ПЕРЕЛОМАХ ЛИЦЬОВОГО СКЕЛЕТУ

Метою даного дослідження було встановити ефективність ретардованих форм диклофенаку в превентивній і післяопераційній аналгезії за умов лікування переломів лицевого скелету.

Методи дослідження. Обстежено 32 пацієнтів, що були прооперовані з приводу переломів лицевого скелету методом металостеосинтезу та рандомізовані в групи за трьома режимами лікування. Хворі I групи отримували орально кеторолак 10 мг після операції, II групи – пролонгований диклофенак 100 мг в післяопераційному періоді, III – пролонгований диклофенак 100 мг одноразово до операції і в післяопераційному періоді. Для оцінки болю використовували 100-мм візуальну аналогову шкалу (ВАШ). Набряк визначали методом, запропонованим в своїх дослідженнях *Ustun et al.*, (2003). Тризм жувальної мускулатури визначали в мм як відстань між різцями верхньої та нижньої щелеп при максимально відкритому роті. Набряк обличчя та тризм визначали на 1,3,5,7 день після операції.

Результати. Встановлено, що через годину після операції найменша інтенсивність болю спостерігалася за умов використання ретардованих форм диклофенаку в перед- та післяопераційний періоди. З третьої до шостої години післяопераційного періоду відбувалось зростання інтенсивності болю у всіх хворих, причому в I та II групах його значення мали суттєві відмінності між собою і достовірно вищими, ніж у пацієнтів III групи. Темпи стихання больового синдрому в динаміці були швидшими у пацієнтів III групи з переважанням аналгетичної активності диклофенаку над кеторолаком. Аналогічна тенденція встановлена й на 24, 48 і 72 години післяопераційного періоду. Аналіз кількісних показників тризму та набряку обличчя свідчив про найбільш ефективні результати лікування у хворих, які приймали ретардовані форми диклофенаку (5 і 7 днів), ніж у тих, кому призначали кеторолак (на 8 день).

Висновки. Результати отриманих даних дозволяють зробити висновки, що превентивне призначення нестероїдних протизапальних засобів в передопераційному періоді є найбільш ефективним заходом для аналгезії, зменшення запалення в ділянці операції та відновлення функції в післяопераційному періоді. Використання ретардованих форм диклофенаку свідчить про суттєво потужнішу в порівнянні з кеторолаком протибольову і протизапальну дію у пацієнтів після хірургічних втручань з приводу переломів лицевого скелету.

Ключові слова: переломи лицевого скелету, нестероїдні протизапальні засоби, диклофенак, кеторолак, післяопераційний біль, візуальна шкала болю, тризм.

Резюме

И. И. Белозецкий,
ГВУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет им. И. Я. Горбачевского МОЗ Украины», Тернопольская университетская больница, ул. Клиническая, 1, г. Тернополь, 46002, Украина

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕВЕНТИВНОЙ И ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ АНАЛГЕЗИИ ПРИ ПЕРЕЛОМАХ ЛИЦЕВОГО СКЕЛЕТА

Целью данного исследования было установить эффективность ретардованных форм диклофенака в превентивной и послеоперационной анальгезии при лечении переломов лицевого скелета.

Методы исследования. Обследовано 32 пациента, прооперированных по поводу переломов лицевого скелета и рандомизированы в группы с тремя режимами лечения. Больные I группы получали оральный кеторолак 10 мг после операции, II группы – пролонгированный диклофенак 100 мг в послеоперационном периоде, III – пролонгированный диклофенак 100 мг однократно до операции и в послеоперационном периоде. Для оценки боли использовали 100 мм визуальную аналоговую шкалу (ВАШ). Отек определяли методом, что используется в аналогичных исследованиях Ustun et al., (2003), тризм жевательной мускулатуры путем измерения расстояния между резцами при максимально открытом рте. Отек лица и тризм определялись на 1, 3, 5, 7 день.

Результаты. Установлено, что на первый послеоперационный час наименьшая интенсивность боли наблюдалась при использовании ретардованных форм диклофенака в перед и послеоперационный периоды. Начиная с трех часов послеоперационного периода до шести наблюдался рост боли во всех группах, причем в первых двух группах количественный показатель его значения был достоверно выше, чем в третьей группе, хотя показаны существенные различия и среди больных I и II группы. Быстрые темпы стихания болевого синдрома были у пациентов III группы с преобладанием анальгезирующего эффекта диклофенака по сравнению с кеторолаком. Аналогичная динамика установлена и на 24, 48 и 72 часа послеоперационного периода. Проведенный анализ количественных значений изучения тризма и отека лица свидетельствовал за положительную динамику на 5 и 7 дни с констатацией наиболее эффективных результатов при использовании ретардованных форм диклофенака, тогда как в I группе положительная динамика была отмечена на 8-й день.

Выводы. Результаты полученных данных позволяют сделать выводы, что превентивная анальгезия является наиболее эффективной в направлении послеоперационного обезболивания, уменьшения воспаления в области операции и в восстановлении функции. Использование ретардованных форм диклофенака свидетельствовало о существенно более мощных противоболевом и противовоспалительном действиях у пациентов после вмешательств по поводу переломов лицевого скелета по сравнению с кеторолаком.

Ключевые слова: переломы лицевого скелета, нестероидные противовоспалительные препараты, диклофенак, кеторолак, послеоперационная боль, визуальная шкала боли и тризм.

Автор, відповідальний за листування: vbilozetsky@gmail.com

Вступ

У більшості випадків лікування травматичних переломів лицевого черепа призводить до травмування навколишніх м'яких тканин з явищами запальної реакції. У пацієнтів виникають загальні післяопераційні симптоми, серед яких провідними в перші дні після операції є біль, набряк обличчя, жувальна дисфункція та обмежене відкриття рота. Біль, як правило, короткий, з піком інтенсивності в ранньому післяопераційному періоді. Набряк обличчя та тризм набуває максимуму в період 48–72 години після операції (1). Найбільш широко питання знеболення вивчені при видаленні третього моляра і недостатньо освітлені в процесі лікування пацієнтів з переломами щелеп. Відомо, що передопераційне введення деяких анальгетиків призводить до зниження частоти післяопераційного болю (2). Було висловлено думку про те, що превентивна аналгезія (аналгезія перед початком больового подразнення є альтернативною до лікування післяопераційного болю (3). Цей терапевтичний підхід запобігає або зменшує розвиток будь-якої "пам'яті" болю в нервовій системі. Превентивний знеболювальний метод може бути визначено як антиноцицептивне лікування, яке запобігає встановленню зміненої центральної обробки аферентного сигналу від пошкоджених тканин. Найважливішими умови для ефективної превентивної аналгезії є досягнення достатнього рівня анальгетиків в крові ще до хірургічного втручання та подовження дії анальгезії після нього, щоб запобігти центральній сенсibiлізації під час запальної фази (4,5). Сучасний стан проблеми контролю болю в стоматології з позицій доказової медицини свідчить, що нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) є ефективними для зменшення болю і запалення в результаті інгібування циклооксигеназних (ЦОГ) ферментів, які каталізують перетворення арахідонової кислоти в простагландини, які, в свою чергу, включають жирні кислоти у генерацію болю, запалення та підвищення температури. Передопераційна аналгезія розглядається як альтернатива для лікування післяопераційного болю при видаленні третіх молярів, при чому більшість практикуючих стоматологів надають перевагу використанню перорального кеторолаку, анальгетичний ефект якого більш тривалий, навіть, в порівнянні з парантеральним трамадолом (6, 7). В той же час традиційним і стандартним з групи НПЗП є диклофенак, якому притаманні достатньо ефективні властивості анальгетичної, проти-

запальної та антипіретичної дії, через що має широкі показання для використання в стоматології (8, 9).

Метою даного дослідження було встановити ефективність ретардованих форм диклофенаку в превентивній і післяопераційній аналгезії за умов лікування переломів лицевого скелету.

Матеріали і методи. Всі пацієнти були проінформовані про можливі ризики хірургічного лікування, погодилися і підписали форму інформованої згоди. Тридцять два пацієнта були рандомізовані в групи з трьома режимами лікування, кожна з яких складалася з 12 осіб. Хворі І групи отримували оральний кеторолак 10 мг після операції, ІІ групи – пролонгований диклофенак 100 мг в післяопераційному періоді, ІІІ – пролонгований диклофенак 100 мг одноразово до операції і в післяопераційному періоді.

Для оцінки болю використовували 100-мм візуальну аналогову шкалу (ВАШ), має інтервал від 0, що відповідає відчуттям повного відсутності болю до 100, що відповідає потужному болю і дискомфорту. Кількісні показники ВАШ перевіряли кожну годину протягом 8 годин і через 24, 48, 72 години після завершення хірургічного втручання.

Набряк визначали методом, запропонованим в своїх дослідженнях *Ustun et al.*, (2003) (9). Були виміряні відстані між кутом щелепи і чотирма різними анатомічними лицевими точками (м'які тканини підборіддя, зовнішній кут рота, зовнішній кут ока та козелка вуха). Таким самим чином виміряні відстані від козелка вуха до м'яких тканин підборіддя, зовнішнього кута рота та зовнішнього кута ока.

Тризм щелеп визначали в мм по відстанню між різцями обох щелеп при максимально відкритому роті. Набряк обличчя та тризм визначалися на 1, 3, 5, 7 день після операції.

Результати дослідження. Всі пацієнти, що брали участь в дослідженні в післяопераційному періоді скаржилися на наявність болю, набряк обличчя і обмеження відкриття рота. Аналіз моніторингу рівня больових відчуттів (табл.1) свідчив за суттєві відмінності анальгетичного ефекту апробованих програм лікування. Встановлено, що на першу післяопераційну годину інтенсивність болю була аналогічною в І і ІІ групах, в той час, коли пацієнти ІІІ групи відмічали достовірно нижчі показники ВАШ. Аналогічна симптоматика відзначена і через 2 години після операції.

Таблиця 1 – Динаміка показників ВАШ у хворих в післяопераційному періоді

ВАШ, мм				
Години	I група	II група	III група	P
1	23,0 ± 3,1	25,0 ± 2,4*	18,0 ± 2,6	≤ 0,05
2	36,0 ± 2,8	32,0 ± 2,7*	23,0 ± 1,9	≤ 0,05
3	44,0 ± 1,7**	35,0 ± 3,6*	25,0 ± 1,2	≤ 0,05
4	53,0 ± 3,4**	39,0 ± 1,8*	24,0 ± 2,3	≤ 0,05
5	55,0 ± 3,9**	41,0 ± 2,7*	26,0 ± 3,3	≤ 0,05
6	56,0 ± 4,1**	43,0 ± 1,3*	29,0 ± 2,6	≤ 0,05
7	51,0 ± 2,3**	42,0 ± 1,5*	28,0 ± 1,8	≤ 0,05
8	49,0 ± 2,5**	40,0 ± 1,2*	27,0 ± 1,8	≤ 0,05
24	38,0 ± 1,9**	30,0 ± 1,4*	26,0 ± 0,9	≤ 0,05
48	32,0 ± 2,1**	21,0 ± 1,6*	15,0 ± 0,6	≤ 0,05
72	30,0 ± 2,7**	15,0 ± 1,9	13,0 ± 1,1	≤ 0,05

Примітка: P – достовірність між показниками хворих I і III групи; * – достовірність між показниками хворих II і III групи; ** – достовірність між показниками хворих I і II групи

Починаючи з третьої години післяопераційного періоду до шостої спостерігалось зростання болю у всіх групах, причому в перших двох групах кількісний показник його значення був достовірно вищим ніж в третій групі, хоча показані суттєві відмінності і серед хворих I і II групи.

Слід зазначити, що саме в III групі в цей час відзначена лише тенденція до зростання ВАШ. В подальшому спостерігали стихання больових відчуттів, але слід зауважити, що його темпи найбільш інтенсивні були у пацієнтів III групи, хоча й показники двох перших груп значуще відрізнялися між собою і свідчили за перева-

жання аналгетичної ефективності II режиму лікування. Аналогічна динаміка встановлена й на 24, 48 і 72 години післяопераційного періоду, яка констатувала найменші значення ВАШ в III групі. Поряд і з тим, динаміка зниження больових відчуттів суттєво швидшою була і в II групі в порівнянні з пацієнтами I групи.

Проведений аналіз кількісних значень вивчення тризму свідчив за недостовірні відмінності покращання відкриття роти у всіх групах до 3 дня після операції (табл. 2). Але вже на 5 і 7 день спостерігали суттєво більшу відстань відкриття рота у хворих III групи в порівнянні з II і I групами, а також пацієнтів II групи з I групою.

Таблиця 2 – Динаміка кількісних показників тризму щелеп у хворих в післяопераційному періоді

Відстань між різцями верхньої та нижньої щелепи, мм				
Доба після операції	I група	II група	III група	P
1	12,4 ± 1,9	12,9 ± 3,1	11,7 ± 2,6	≥ 0,05
3	13,8 ± 1,7	14,4 ± 1,4*	22,4 ± 2,3	≤ 0,05
5	23,6 ± 2,6**	33,7 ± 3,3	34,9 ± 2,9	≤ 0,05
7	33,6 ± 2,9**	39,7 ± 2,7*	43,4 ± 1,2	≤ 0,05

Примітка: P – достовірність між показниками хворих I і III групи; * – достовірність між показниками хворих II і III групи; ** – достовірність між показниками хворих I і II групи

Результати спостережень за динамікою набряку обличчя свідчив, про його зменшення спостерігалось швидшими темпами у хворих II і III групи і найкращий результат був отриманий на 5 день після операції в даної когорти хворих, тоді як в I групі позитивна динаміка була відзначена на 8-й день.

При оцінці побічних дій препаратів, що використовувалися не було відмічено жодних з них у пацієнтів, що брали участь у дослідженні.

Обговорення результатів дослідження. Отримані в процесі виконання наукової роботи данні свідчать за необхідність призначення протибольової та протизапальної терапії пацієнтам з переломами лицьового скелету, оскільки крім

стоматологічного статусу, у них виникає інтенсивний больовий синдром, тризм шелеп і набряк обличчя в післяопераційному періоді. Запропонована схема лікування продемонструвала значну ефективність щодо зменшення больових відчуттів протягом 1-ї, 2-ї та 3-ї доби після операції. Причому при порівнянні клінічної ефективності кеторолаку і ретардованої форми диклофенаку встановлені суттєві переваги остан-

Висновки

Таким чином превентивне призначення нестероїдних протизапальних засобів в передопераційному періоді є найбільш ефективним заходом для анальгезії, зменшення запалення в ділянці операції та відновлення функції в післяопе-

Перспективи подальших досліджень

Наведені результати проведеного дослідження потребують подальшого вивчення дії цих нестероїдних протизапальних засобів на різні ланцюги патогенезу післяопераційних

нього як з позиції зменшення болю, так й набряку обличчя і відновлення функції. Використання ретардованої форми диклофенаку з метою превентивної анальгезії дозволила засвідчити його протибольову дію, що проявлялася після оперативного втручання і в кількісному значенні за ВАШ була більш значуща саме серед пацієнтів даної когорти.

раційному періоді. Використання ретардованих форм диклофенаку свідчить про суттєво потужнішу в порівнянні з кеторолаком протибольову і протизапальну дію у пацієнтів після хірургічних втручань з приводу переломів лицьового скелету.

ускладнень, а саме, рівень про- та протизапальних цитокінів та встановлення взаємозв'язків між важкістю переломів лицьового скелету та ефективністю різних знеболюючих засобів.

References (список літератури)

1. Modabber A et al. Three-dimensional evaluation of postoperative swelling in treatment of zygomatic bone fractures using two different cooling therapy methods: a randomized, observer-blind, prospective study. *Trials*, 2013, 14.1: 238.
2. AU A Ho Yeung et al. The efficacy and clinical safety of various analgesic combinations for post-operative pain after third molar surgery: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 2015, 10.6: e0127611.
3. Ong CKS; Seymour RA. Pathogenesis of postoperative oral surgical pain. *Anesthesia progress*, 2003, 50.1: 5.
4. Kelly DJ.; Ahmad M, Brull SJ. Preemptive analgesia II: recent advances and current trends. *Canadian Journal of Anesthesia*, 2001, 48.11: 1091.
5. Petrini M et al. Effect of pre-operative low-level laser therapy on pain, swelling, and trismus associated with third-molar surgery. *Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal*, 2017, 22.4: e467.
6. Isiordia-Espinoza M-A et al. Comparison of the analgesic efficacy of oral ketorolac versus intramuscular tramadol after third molar surgery: A parallel, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal*, 2016, 21.5: e637.
7. Derry S, Wiffen PJ.; Moore RA. Relative efficacy of oral analgesics after third molar extraction—a 2011 update. *British dental journal*, 2011, 211.9: 419-420.
8. Levrini L et al. Prescriptions of NSAIDs to patients undergoing third molar surgery. *Clinical drug investigation*, 2008, 28.10: 657-668.
9. Üstün Y et al. Comparison of the effects of 2 doses of methylprednisolone on pain, swelling, and trismus after third molar surgery. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 2003, 96.5: 535-539.

(received 25.09.2017, published online 29.09.2017)

(одержано 25.09.2017, опубліковано 29.09.2017)



Abstract

L. N. Prystupa,
A. M. Bondarkova,
I. O. Makagonov,
*Sumy State University, Medical
 Institute, Internal Medicine De-
 partment of Postgraduate Educa-
 tion, 48 Troitska str., Sumy, 40022,
 Ukraine*

**TREATMENT OPTIMIZATION IN PATIENTS WITH
 BRONCHIAL ASTHMA WITH REGARD TO GLN27GLU
 POLYMORPHISM IN THE B2-ADRENERGIC RECEPTOR
 GENE**

Effectiveness of BA treatment depends on multiple factors, including genetic. Gln27Glu polymorphism in the ADRB₂ gene is the most common and well-known.

Study Objectives: to optimize treatment in BA patients with regard to Gln27Glu polymorphism in the ADRB₂ gene.

Materials and Methods: 195 patients with bronchial asthma have been examined. Patients were divided into two groups according to the dosing: group I – 164 patients receiving low doses; group II – 25 patients receiving medium doses in terms of the equivalent amount of budesonide. Control level was determined by means of Asthma Control Questionnaire and measurements of forced expiratory volume in 1 second (FEV₁) before and after dose corrections of inhaled GCs and LABA. In case of poor asthma control, treatment correction was performed as follows: the patients receiving low doses of inhaled GCs and LABA (< 400 µg per day) had their doses increased to medium doses (400–800 µg per day); the patients receiving medium doses had their doses increased to high doses (> 800 µg per day). The treatment lasted 4 weeks. Further study consisted in comparative analysis of clinical efficacy of background therapy in patients who did not achieve asthma control and were additionally given 24 µg formoterol – in group A, and 18 µg tiotropium bromide – in group B. Control level was evaluated after 4 weeks. Gln27Glu (rs1042714) polymorphism in the ADRB₂ gene was detected using polymerase chain reaction with subsequent analysis of restriction fragment length polymorphism by means of separation with agarose gel electrophoresis. To compare the groups before and after treatment correction, Wilcoxon signed-rank test was used.

Results: Control level evaluation after treatment correction showed that Glu27Glu genotype carriers in the group I had no improvement in BA control ($p = 0.2$ by Wilcoxon), while Gln27Gln and Gln27Glu genotype carriers ($p = 0.04$ and $p = 0.001$ by Wilcoxon) improved BA control, which was confirmed by FEV₁ values (Fig. 1). Thus, there was no difference in FEV₁ values before and after treatment correction ($p = 0.8$ by Wilcoxon) in Glu27Glu genotype carriers in group I, while Gln27Gln and Gln27Glu genotype carriers ($p = 0.01$ and $p = 0.001$ by Wilcoxon) had their FEV₁ values increased. Patients in group II demonstrated no significant improvement in control level with regard to the genotypes of Gln27Glu polymorphism in the ADRB₂ gene. As for FEV₁ values, they were increased in Gln27Gln and Gln27Glu genotype carriers ($p = 0.048$ and $p = 0.004$ by Mann-Whitney), while Glu27Glu genotype carriers had no difference in FEV₁ values ($p = 0.5$). Significant increase in FEV₁ values was observed in Gln27Gln genotype carriers in group A ($p = 0.048$ by

Wilcoxon) and in Gln27Gln, Gln27Glu and Glu27Glu genotype carriers in group B ($p = 0.033$, $p = 0.003$ and $p = 0.007$ by Wilcoxon), while in Gln27Glu and Glu27Glu genotype carriers (group A) this difference was absent ($p = 0.1$ and $p = 0.07$ by Wilcoxon).

Conclusions: It was proved that Glu27Glu genotype carriers had worse control level as compared to Gln27Gln and Gln27Glu genotype carriers; high doses of inhaled GCs and LABA in combination with tiotropium bromide in the carriers of Glu27Glu genotype of Gln27Glu polymorphism in the ADRB₂ gene is more effective in achieving control over the disease than additional formoterol 24 µg per day.

Keywords: bronchial asthma, β_2 -adrenergic receptor gene, Gln27Glu polymorphism, control level, long-acting β_2 -agonists, inhaled corticosteroids.

Corresponding author: BAN041211@gmail.com

Резюме

Л. Н. Приступа,
А. М. Бондаркова,
І. О. Макагонов,

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

Львівський національний медичний
університет імені Данила
Галицького, вул. Пекарська, 69,
м. Львів, Україна, 79010

ОПТИМІЗАЦІЯ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ ЗАЛЕЖНО ВІД GLN27GLU ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА B2-АДРЕНОРЕЦЕПТОРА

Ефективність лікування БА залежить від чисельних факторів, серед яких важлива роль відводиться генетичним, зокрема Gln27Glu поліморфізму гена β_2 -адренорецепторів (ADRB₂).

Мета дослідження: оптимізувати лікування хворих на БА залежно від Gln27Glu поліморфізму гена ADRB₂.

Матеріали та методи: Обстежено 195 хворих на БА. Залежно від дозування інгаляційних кортикостероїдів (іКС) та β_2 -агоністів тривалої дії (БАТД) пацієнтів поділено на 2 групи: I – 164 пацієнти (низькі дози іКС та БАТД) та II – 25 пацієнтів (середні дози іКС та БАТД) із подальшим визначенням рівня контролю за опитувальником ACQ та показниками ОФВ₁. За відсутності контролю підвищення дози іКС та БАТД проводили згідно існуючих рекомендацій. Через 4 тижні хворих, у яких не було досягнуто контролю БА, поділено на 2 групи: група А (35 хворих), яким додавали 24 мкг формотеролу, група В (36 хворих) – 18 мкг тіотропіуму броміду. Визначення Gln27Glu поліморфізму гена ADRB₂ проводили за допомогою методу ПЛП. Статистичну обробку проводили за допомогою програми SPSS-21.

Результати: Підвищення доз іКС та БАТД сприяло зростанню рівня контролю у носіїв Gln27Gln- та Gln27Glu-генотипів I групи ($p = 0,04$ та $p = 0,001$), а у носіїв Glu27Glu-генотипу не спостерігалось позитивної динаміки ($p = 0,2$). У хворих II групи виявлено відсутність вірогідного зростання рівню контролю залежно від генотипів за Gln27Glu-поліморфізмом гена ADRB₂. Після додавання формотеролу та тіотропіуму броміду встановлено вірогідне зростання рівня контролю у носіїв Gln27Gln-генотипу групи А ($p = 0,048$) та у носіїв Gln27Gln-, Gln27Glu- та Glu27Glu-генотипів групи В ($p = 0,033$, $p = 0,003$ та $p = 0,007$).

Висновки: Доведено, що у носіїв Glu27Glu генотипу нижчий рівень контролю БА порівняно із носіями Gln27Gln та Gln27Glu генотипів. Призначення іКС та БАТД у поєднанні із тіотропіумом бромідом у носіїв Glu27Glu генотипу є більш ефективним, ніж призначення формотеролу.

Ключові слова: бронхіальна астма, ген β_2 -адренорецептора, Gln27Glu поліморфізм, рівень контролю.

Резюме

Л. Н. Приступа,
А. М. Бондаркова,
І. А. Макагонов,

Сумської державний університет, медичний інститут, кафедра внутрішньої медицини післядипломного образования, ул. Троїцька, 48, Суми, 40022, Україна

ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ ЗАВИСИМО ОТ Gln27Glu ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА β_2 -АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ

Эффективность лечения БА зависит от многочисленных факторов, среди которых важная роль отводится генетическим, в частности Gln27Glu полиморфизма гена β_2 -адренорецепторов (ADRB₂).

Цель исследования: оптимизировать лечение больных БА в зависимости от Gln27Glu полиморфизма гена ADRB₂.

Материалы и методы: Обследовано 195 больных БА. В зависимости от дозировки ингаляционных кортикостероидов (иКС) и β_2 -агонистов длительного действия (БАТД) пациенты разделены на 2 группы: I – 164 пациента (низкие дозы иКС и БАТД) и II – 25 пациентов (средние дозы иКС и БАТД) с последующим определением уровня контроля по опроснику ACQ и показателей ОФВ₁. При отсутствии контроля повышения дозы иКС и БАТД проводили согласно существующим рекомендациям. Через 4 недели больных, у которых не было достигнуто контроля БА, разделено на 2 группы: группа А (35 больных), которым добавляли 24 мкг формотерола, группа В (36 больных) – 18 мкг тиотропиума бромидом. Определение Gln27Glu полиморфизма гена ADRB₂ проводили с помощью метода ПЦР. Статистическую обработку осуществляли с помощью программы SPSS-21.

Результаты Повышение доз иКС и БАТД способствовало росту уровня контроля у носителей Gln27Gln- и Gln27Glu-генотипов I группы ($p = 0,04$ и $p = 0,001$), а у носителей Glu27Glu-генотипа не наблюдалось положительной динамики ($p = 0,2$). У больных II группы выявлено отсутствие возможного роста уровня контроля в зависимости от генотипов по Gln27Glu-полиморфизму гена ADRB₂. После добавления формотерола и тиотропиума бромидом установлено достоверное повышение уровня контроля у носителей Gln27Gln-генотипа группы А ($p = 0,048$) и у носителей Gln27Gln-, Gln27Glu- и Glu27Glu-генотипов группы В ($p = 0,033$, $p = 0,003$ и $p = 0,007$).

Выводы: Доказано, что у носителей Glu27Glu генотипа низкий уровень контроля БА по сравнению с носителями Gln27Gln и Gln27Glu генотипов. Назначение иКС и БАТД в сочетании с тиотропиум бромидом у носителей Glu27Glu генотипа является более эффективным, чем назначение формотерола.

Ключевые слова: бронхиальная астма, ген β_2 -адренорецептора, Gln27Glu полиморфизм, уровень контроля.

Автор, відповідальний за листування: BAN041211@gmail.com

Вступ

Бронхіальна астма (БА) – це хронічне запальне захворювання дихальних шляхів, при неефективному лікуванні якого знижується якість та тривалість життя пацієнтів [22]. Щорічно у світі реєструється до 120 тис. нових випадків захворювання [18].

Відомо, що повний контроль (відсутність симптомів) БА досягається менш ніж у полови-

ни хворих, що зумовлено персистуванням запального процесу в дихальних шляхах на фоні недостатньої ефективності терапії [4]. Одним із препаратів базисної терапії БА є β_2 -агоністи тривалої дії (БАТД), що характеризуються вираженою бронхолітичною активністю та мінімальним числом небажаних побічних явищ при їх правильному використанні [16]. Постійне застосування інгаляційних БАТД може призвес-

ти до розвитку толерантності (десенситизації) до них, що сприяє зниженню ефективності лікування і вимагає обмеження частоти їх застосування [17, 18]. Н. J. van der Woude et al. (2001) встановили, що на тлі регулярного застосування хворими на БА сальбутамолу відмічається зниження бронхолітичної дії [24]. Зменшення бронхопротективної дії β_2 -агоністів при їх регулярному, частому застосуванні в рівній мірі стосується і тривалодіючих препаратів [28].

Відповідь на лікування у хворих на БА залежить від генетичних чинників [9, 23]. Індивідуальну варіабельність відповіді на БАТД і розвиток толерантності багато дослідників пов'язують із поліморфізмом генів β_2 -адренорецепторів (ADRB₂). Істотний вплив на ефективність лікування БА надає зміна амінокислотної послідовності гена ADRB₂ в 27-му кодоні [10, 11, 13, 26]. Встановлено також, що Gln27Glu поліморфізм гена ADRB₂ зумовлює підвищену ймовірність розвитку БА [2, 7, 14, 27]. Більше того, хворі із Glu27Glu генотипом за цим варіантом поліморфізму гена швидко втрачають чутливість до БАТД [6, 21, 26], у тому числі при застосуванні БАТД у поєднанні із інгаляційними кортикостероїдами (іКС) [5, 25] та потребують корекції лікування.

Мета дослідження: оптимізувати лікування хворих на БА залежно від Gln27Glu поліморфізму гена ADRB₂.

Матеріали та методи: Обстежено 195 хворих на БА у віці від 18 до 70 років, що перебували на стаціонарному лікуванні в пульмонологічному відділенні КЗ СОР «Сумська обласна клінічна лікарня», серед них 129 чоловіків та 66 жінки. Діагноз БА був встановлений на основі рекомендацій GINA (2014), Наказу №128 МОЗ України від 19.03.2007р. та № 868 від 08.10.2013 р. Для оцінки контролю БА застосовували опитувальник ACQ-5. Загальний бал вираховували як середнє арифметичне для 5-ти відповідей: < 0,5–0,75 – хороший контроль; 0,75–1,5 – частковий контроль; >1,5 – відсутній контроль. Усі хворі отримували базисну терапію (іКС, БАТД) та БАКД за потребою. Залежно від дозування іКС пацієнтів було поділено на 2 групи: I група – 164 пацієнти, що отримували низькі дози іКС та БАТД, II група – 25 пацієнтів – середні дози іКС та БАТД у перерахунку на будесонід.

Рівень контролю визначали за опитувальником ACQ-5 та показників об'єму форсованого видиху за 1 с (ОФВ₁). За відсутності контролю пацієнтам, які отримували низькі дози іКС (< 400 мкг на добу) та БАТД підвищували до серед-

ніх (400 – 800 мкг на добу), а тим, які отримували середні дози, підвищували до високих (> 800 мкг на добу). Дане лікування проводилось впродовж 4 тижнів, а після оцінки контролю було відібрано 71 хворого із частково контрольованим і неконтрольованим перебігом БА. Пацієнтів поділили на дві групи: до групи А увійшли 35 хворих, яким до іКС та БАТД додавали формотерол – 12 мкг 2 рази на добу, до групи Б – 36 хворих, яким додавали тіотропіуму бромід – 18 мкг 1 раз на добу. Рівень контролю визначали через 4 тижні.

Визначення Gln27Glu (rs1042714) поліморфізму гена ADRB₂ проводили за допомогою методу полімеразної ланцюгової реакції з наступним аналізом довжини рестрикційних фрагментів при виділенні їх шляхом електрофорезу в агарозному гелі.

Статистичну обробку даних проводили за допомогою програми SPSS Statistics 21.0. Для проведення аналізу ОФВ₁ та результатів опитувальника ACQ-5 використовували показники медіани та інтерквартильного розмаху (25-й та 75-й проценти). Для порівняння отриманих показників використовували непараметричний метод порівняння незалежних груп (дисперсійний аналіз за Краскала-Уоллісом). За допомогою цього методу перевіряється нульова гіпотеза про відсутність різниці між групами. Якщо $p > 0,05$, то нульова гіпотеза приймається. Якщо $p < 0,05$, то нульова гіпотеза відхиляється та, відповідно, приймається альтернативна гіпотеза, яка свідчить про наявність відмінностей у групах. У такому випадку ми проводили попарне порівняння груп з використанням непараметричного теста за Манна-Уїтні з поправкою Бонфероні для оцінки р-значення. Для порівняння груп до та після проведення корекції лікування використовували критерій знакових рангів Вілкоксона для зв'язаних виборок.

Результати дослідження. Результати оцінювання контролю БА за опитувальником ACQ-5 залежно від генотипів за Gln27Glu-поліморфізмом гена ADRB₂ у 2 групах пацієнтів до та після підвищення доз іКС та БАТД наведено у табл. 1, 2.

У I групі серед носіїв Gln27Gln-генотипу за Gln27Glu-поліморфізмом гена ADRB₂ 12 хворих мали частково контрольований перебіг (13,3 %) та 78 – контрольований перебіг БА (86,7 %); у носіїв Gln27Glu-генотипу був частково контрольований перебіг, а у носіїв Glu27Glu-генотипу – неконтрольований перебіг БА.

Таблиця 1 – Рівень контролю бронхіальної астми залежно від Gln27Glu-поліморфізму гена ADRB₂ до корекції лікування

Група	Генотип		
	Gln27Gln	Gln27Glu	Glu27Glu
I	0,72 (0,65–0,79) n = 90	1,05 (0,99–1,11) n = 72	1,52 (1,51–1,53) n = 2
II	1,55 (1,08–2,02) n = 6	0,82 (0,82) n = 1	1,89 (1,80–1,99) n = 18

У II групі серед носіїв Gln27Gln-генотипу за Gln27Glu-поліморфізмом гена ADRB₂ було 4 хворих із частково контрольованим (66,7 %) та 2 хворих – із неконтрольованим перебігом (33,3 %), носії Gln27Glu-генотипу мали частково контрольований перебіг, а Glu27Glu-генотипу – неконтрольований перебіг БА.

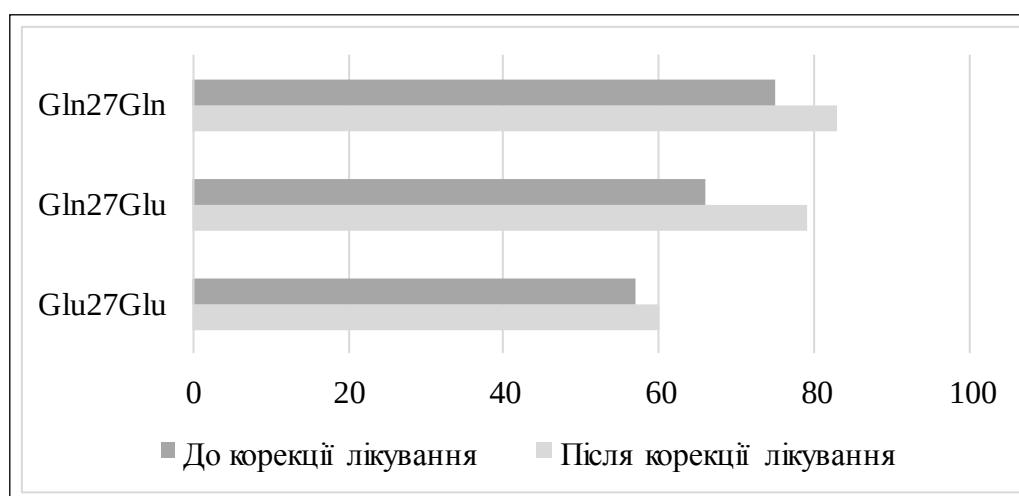
Таким чином, оцінювання рівня контролю за опитувальником ACQ-5 встановило асоціацію Gln27Gln-генотипу із контрольованим перебігом, а Glu27Glu-генотипу за Gln27Glu-поліморфізмом гена ADRB₂ – із неконтрольованим перебігом БА.

Таблиця 2 – Рівень контролю бронхіальної астми залежно від Gln27Glu-поліморфізму гена ADRB₂ після корекції лікування

Група	Генотип		
	Gln27Gln	Gln27Glu	Glu27Glu
I (p ₁ = 0,001)	0,65 (0,61–0,69), n = 12	0,77 (0,62–0,93), n = 72	1,49 (1,48–1,51), n = 2
II (p ₂ = 0,001)	1,07 (0,81–1,57), n = 6	0,79 (0,79), n = 1	1,85 (1,84–2,0), n = 18

Оцінка рівня контролю у хворих I групи після корекції лікування показала, що у носіїв Gln27Gln- та Gln27Glu-генотипів (p = 0,04 та p = 0,001 за Вілкоксоном) рівень контролю під-

вищився, а у носіїв Glu27Glu-генотипу не спостерігалось позитивної динаміки (p = 0,2 за Вілкоксоном), що підтверджено також показниками ОФВ₁ (рис. 1).

Рисунок 1 – Об'єм форсованого видиху за 1-шу секунду у хворих I групи до та після корекції лікування залежно від Gln27Glu-поліморфізму гена ADRB₂

Так, у носіїв Gln27Gln- та Gln27Glu-генотипів ($p = 0,01$ та $p = 0,001$ за Вілкоксоном) відзначалося підвищення показників ОФВ₁, а у носіїв Glu27Glu-генотипу не спостерігалось відмінності показників ОФВ₁ до та після корекції лікування ($p = 0,8$ за Вілкоксоном).

У хворих II групи виявлено відсутність вірогідного зростання рівню контролю залежно від

генотипів за Gln27Glu-поліморфізмом гена ADRB₂. Щодо ОФВ₁, то у носіїв Gln27Gln- та Gln27Glu-генотипів встановлено підвищення показників ОФВ₁ ($p = 0,048$ та $p = 0,004$ за Манном-Уїтні), а у носіїв Glu27Glu-генотипу різниці показників ОФВ₁ не виявлено ($p = 0,5$) (рис. 2).

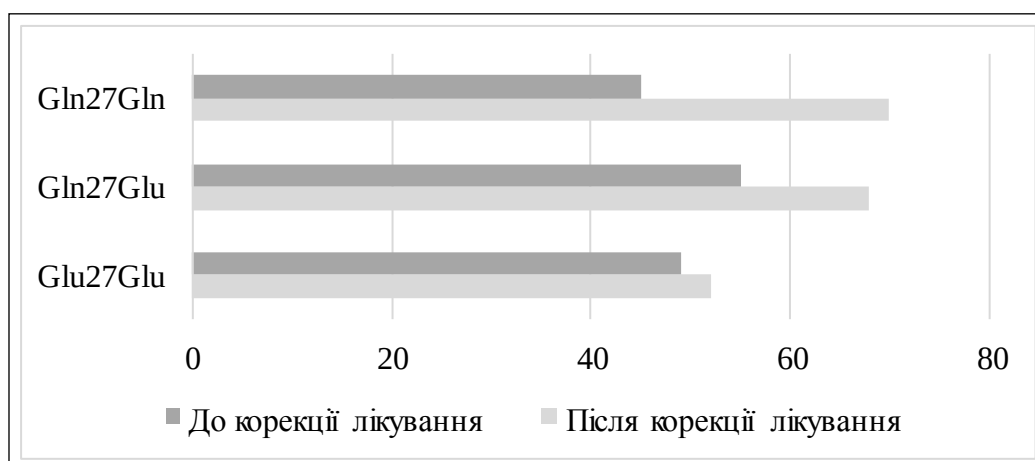


Рисунок 2 – Об'єм форсованого видиху за 1-шу секунду у хворих II групи до та після корекції лікування залежно від Gln27Glu-поліморфізму гена ADRB₂

Встановлено, що ефективність базисного лікування асоційована із Gln27Glu-поліморфізмом гена ADRB₂, оскільки носії Glu27Glu-генотипу після підвищення доз іКС та БАТД мали нижчу відповідь на проведену терапію порівняно із носіями Gln27Glu- та Gln27Gln-генотипів за Gln27Glu-поліморфізмом гена ADRB₂.

Подальше дослідження полягало у порівняльному вивченні клінічної ефективності базисного лікування хворих, у яких не було досягнуто контролю БА, та, яке доповнювалось у пацієнтів групи А формотеролом, у пацієнтів групи В – тіотропіуму бромідом.

Результати оцінки рівня контролю представлені у табл. 3 і 4.

Таблиця 3 – Рівень контролю бронхіальної астми у групі А

Опитувальник ACQ-5, бали					
Gln27Gln (n = 3)		Gln27Glu (n = 22)		Glu27Glu (n = 10)	
до	після	до	після	до	після
1,2 (1,07–1,26)	0,72 (0,65–0,73)	0,82 (0,76–0,93)	0,79 (0,76–0,89)	1,91 (1,89–1,97)	1,85 (1,74–1,95)
$p = 0,013$		$p = 0,232$		$p = 0,109$	

Таблиця 4– Рівень контролю бронхіальної астми у групі В

Опитувальник ACQ-5, бали					
Gln27Gln (n = 3)		Gln27Glu (n = 23)		Glu27Glu (n = 10)	
до	після	до	після	до	після
0,8 (0,74–1,15)	0,65 (0,60–0,67)	0,89 (0,86–0,99)	0,68 (0,61–0,74)	1,92 (1,86–1,99)	1,37 (1,24–1,48)
$p = 0,047$		$p = 0,01$		$p = 0,008$	

Встановлено, що у групі А рівень контролю зростав лише у носіїв Gln27Gln-генотипу ($p = 0,013$ за Вілкоксоном), а в носіїв Gln27Glu- та Glu27Glu-генотипів залишався без вірогідних змін ($p = 0,232$ та $p = 0,109$ за Вілкоксоном).

У носіїв Gln27Gln-, Gln27Glu- та Glu27Glu-генотипів групи Б відзначався статистично вищий рівень контролю ($p = 0,047$, $p = 0,01$ та $p = 0,008$ за Вілкоксоном) порівняно із вихідним рівнем до даної корекції лікування.

Результати дослідження ОФВ₁ представлені на рис. 3 і 4.

Встановлено вірогідне зростання ОФВ₁ у носіїв Gln27Gln-генотипу групи А ($p = 0,048$ за

Віллкоксоном) та у носіїв Gln27Gln-, Gln27Glu- та Glu27Glu-генотипів групи Б ($p = 0,033$, $p = 0,003$ та $p = 0,007$ за Вілкоксоном), а в носіїв Gln27Glu- та Glu27Glu-генотипів цієї різниці не спостерігалось ($p = 0,1$ та $p = 0,07$ за Вілкоксоном).

Отже, носії Glu27Glu-генотипу групи Б після додавання іКС та БАТД тіотропіуму броміду мали вищий рівень контролю та показники ОФВ₁ порівняно з носіями Glu27Glu- та Gln27Glu-генотипів групи А, які отримували формотерол.

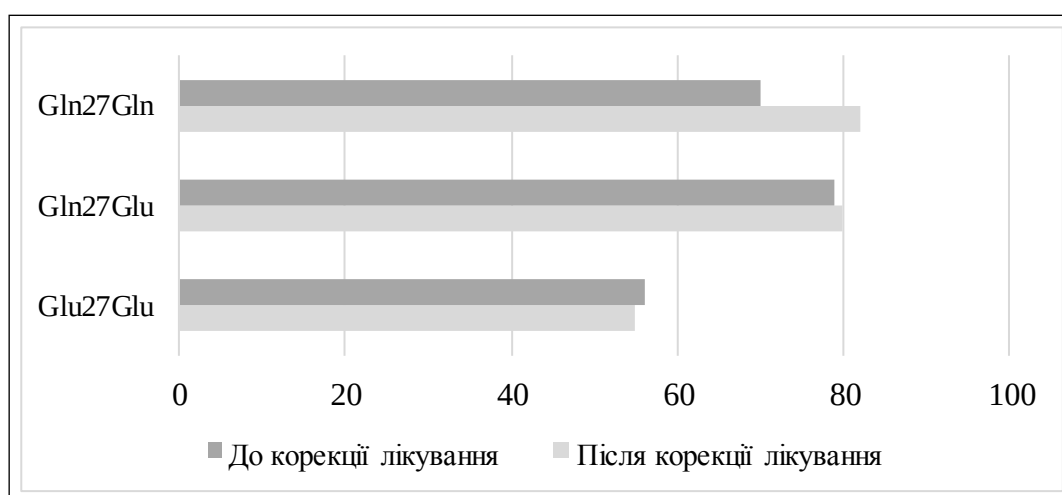


Рисунок 3 – Об'єм форсованого видиху за 1-шу секунду у хворих групи А у динаміці лікування

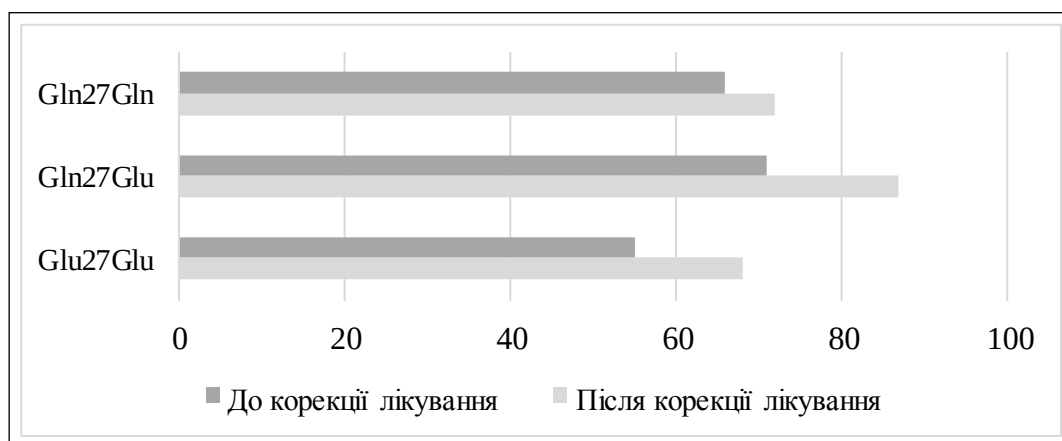


Рисунок 4 – Об'єм форсованого видиху за 1-шу секунду у хворих групи Б у динаміці лікування

Призначення високих доз іКС та БАТД у поєднанні з тіотропіумом бромідом у носіїв Glu27Glu-генотипу за Gln27Glu-поліморфізмом гена ADRB₂ є більш ефективним для досягнення контролю над захворюванням, ніж додаткове призначення формотеролу у дозі 24 мкг на добу.

Обговорення результатів

За даними наукових досліджень на великих етнічних виборках встановлено асоціацію Gln27Glu поліморфізму гена ADRB₂ з ризиком розвитку, ступенем тяжкості, рівнем контролю БА та ефективністю базисного лікування [2, 4, 7,

14, 27]. Доведено варіабельність відповіді на БАТД та БАКД залежно від генотипів за Gln27Glu-поліморфізмом гена ADRB₂ [3, 8, 9, 17, 24]. Дослідження Fuso et al. (2013) та Petrovic-Stanojevic N. et al. (2014) показали, що у хворих на БА, носіїв Glu27Glu генотипу не спостерігалось покращення самопочуття та рівня ОФВ₁ після монотерапії формотеролом протягом 4 тижнів порівняно із носіями Gln27Gln- та Gln27Glu- генотипів за Gln27Glu поліморфізмом гена ADRB₂ [3, 20]. Отримані нами результати відповідають вищенаведеним і підтверджують те, що хворі, які є носіями Glu27Glu генотипу мали нижчу відповідь на комбіноване лікування іКС із БАТД на відміну від носіїв Gln27Gln генотипу за Gln27Glu поліморфізмом гена ADRB₂.

Проте в результатах окремих досліджень не виявлено зв'язку між Gln27Glu поліморфізмом гена ADRB₂ та відповіддю на лікування БАКД і БАТД [8, 12, 15].

У нашому дослідженні доведено, що призначення іКС та БАТД у поєднанні із тіотропіумом

бромідом (18 мкг на добу) у носіїв Glu27Glu генотипу за Gln27Glu поліморфізмом гена ADRB₂ є більш ефективним для досягнення контролю над захворюванням, ніж додаткове призначення формотеролу у дозі 24 мкг на добу. Аналогічні результати отримані у попередніх дослідженнях Н. W. Park та співавт. (2009) [19] та Е. D. Bateman та співавт. (2011) [1] серед населення Північної Африки та Кореї та доводять те, що додавання 18 мкг тіотропію до базисного лікування підвищувало ФЗД (приріст ОФВ₁ $\geq$ 12 %) та ефективність лікування у носіїв Glu27Glu генотипу за Gln27Glu поліморфізмом гена ADRB₂.

Таким чином, Gln27Glu поліморфізм гена ADRB₂ асоційований із зниженою терапевтичною відповіддю на β_2 -агоністи, що зумовлює необхідність диференційованих підходів до лікування із врахуванням генотипів за Gln27Glu поліморфізмом гена ADRB₂.

Висновки

1. Доведено, що у носіїв Glu27Glu генотипу за Gln27Glu поліморфізмом гена ADRB₂ нижчий рівень контролю порівняно із носіями Gln27Gln та Gln27Glu генотипів.
2. Поєднання іКС та БАТД із тіотропіумом

бромідом у носіїв Glu27Glu генотипу за Gln27Glu поліморфізмом гена ADRB₂ є більш ефективним для досягнення контролю над захворюванням, ніж додаткове призначення формотеролу.

References (список літератури)

1. Bateman ED, Kornmann O, Schmidt P. Tiotropium is noninferior to salmeterol in maintaining improved lung function in patients with asthma. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 2011;1(7):315 – 322.
2. D'Amato M, Vitiani LR, Petrelli G. Association of persistent bronchial hyperresponsiveness with β_2 -adrenoceptor (ADRB₂) haplotypes a population study. *J. Respir. Med.* 1998;2(4):1968 – 1973.
3. Fuso L. Polymorphism of β_2 -Adrenoceptor and Regular Use of Formoterol in Asthma. *Am J. Respir. Crit. Med.* 2013;20(6):20 – 26.
4. Taylor DR. European respiratory society statement: asthma control and exacerbations, standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. *J. Pulm.* 2007;55(4):762–765.
5. Kim SH, Ye YM, Hu GY Effect of β_2 -Adrenergic Receptor Polymorphism in Asthma Control of Patients Receiving Combination Treatment. *Y. Med. J.* 2009;50(2):182 – 188.
6. Finkelstein Y. Polymorphism of the ADRB₂ gene and response to inhaled beta-agonists in children with asthma: a meta-analysis. *J. of Asthma.* 2009;46(6):900 – 905.
7. Cichy M. The functional relevance of Arg16Gly and Gln27Glu β_2 -adrenoreceptor polymorphism in patients with asthma and allergic rhinitis. *Folia. Med. Cracov. Folia. Med.* 2005;46 (1–2):33–51.
8. Isaza C. β_2 -adrenoreceptor polymorphisms in asthmatic and non-asthmatic schoolchildren from Colombia and their relationship to treatment response. *Pediatr. Pulm. J.* 2012;8(4):848 – 855.
9. Israel E, Chinchilli VM, Boushey HA. Use of regularly scheduled albuterol treatment in asthma: genotypestratified, randomized,



- placebocontrolled crossover trial. *Lancet*. 2004;364(1):1505 – 1512.
10. Kotani Y. β_2 -adrenergic receptor polymorphisms affect airway responsiveness to salbutamol in asthmatics. *J. Asthma*. 1999;36(8): 583 – 590.
 11. Lima JJ. Impact of genetic polymorphisms of the β_2 -adrenergic receptor on albuterol bronchodilator pharmacodynamics. *Clin. Pharm. Ther.* 1999;65(8):519 – 525.
 12. Lipworth BJ. β_2 -adrenoceptor polymorphism and bronchoprotective sensitivity with regular short- and long-acting β_2 -agonist therapy. *Clin. S. (Lond)*. 1999;8(6):253 – 259.
 13. Lipworth BJ. Effects of genetic polymorphism on ex vivo and in vivo function of β_2 -adrenoceptors in asthmatic patients. *Chest*. 1999;115(2):324 – 328.
 14. Contopoulos-Ioannidis D. Meta-analysis of the association of β_2 -adrenergic receptor polymorphisms with asthma phenotypes. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005;115(5):963 – 972.
 15. Martinez FD. Association between genetic polymorphisms of the β_2 -adrenoceptor and response to albuterol in children with and without a history of wheezing. *J. Clin. Invest.* 2007;8(8):184 – 188.
 16. Hizawa N. Pharmacogenetics of β_2 -agonists. *All. Int.* 2011;2(8):239 – 246.
 17. Giannini B. Effects of inhaled corticosteroids on cough threshold in patients with bronchial asthma. *Chest*. 2001;119(4):1668-1671.
 18. Reddel HK, Barnes DJ. Pharmacological strategies for self-management of asthma exacerbations. *Eur. Respir. J.* 2006;8(6):182 – 199.
 19. Park HW, Yang MS, Park CS. Additive role of tiotropium in severe asthmatics and ADRB2 as a potential marker to predict response. *Allergy*. 2009;16(6):778 – 783.
 20. Petrovic-Stanojevic N. Polymorphisms of β_2 -adrenergic receptor gene in serbian asthmatic adults: effects on response to β -agonists. *Mol. Diagn. Ther.* 2014;1(6):639 – 646.
 21. Telleria JJ, BlancoQuiros A, Muntion S. Tachyphylaxis to β_2 -agonists in Spanish asthmatic patients could be modulated by β_2 -adrenoceptor gene polymorphisms. *Resp. medicin.* 2006;100(6):1072 – 1078.
 22. GINA 2016 [електронний ресурс] // www.ginasthma.org
 23. Cho S.-H. Pharmacogenomic Approaches to Asthma Treatment. *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2010;2(3):177 – 182.
 24. Van der Woude HJ. Decreased bronchodilating effect of salbutamol in relieving methacholine induced moderate to severe bronchoconstriction during high dose treatment with long acting β_2 agonists. *Thorax*. 2001;56(1):529 – 535.
 25. Kim S. Effect of β_2 -adrenergic receptor polymorphism in asthma control of patients receiving combination treatment. *Yonsei Med. J.* 2009;50(2):182 – 819.
 26. Wechsler M. National Heart, Lung and Blood Institute's Asthma Clinical Research Network. β_2 -adrenergic receptor polymorphisms and response to salmeterol. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006;173(6):519 – 526.
 27. Weir TD. β_2 -adrenergic receptor haplotypes in mild, moderate and fatal/near asthma. *Am J Respir. Crit. Care Med.* 1998;158(6):787 – 791.
 28. Vaskovskyj NV. [Mechanisms of disturbance of control of bronchial asthma with the use of β_2 -agonists]. *Bulletin of Siberian medicine*. 2006;5(8):67 – 72.

(received 26.09.2017, published online 29.09.2017)

(одержано 26.09.2017, опубліковано 29.09.2017)



Abstract

M. Franchuk,

I. Horbachevsky Ternopil State

Medical University

**GOUTY NEPHROPATHY: EVALUATION OF ASSOCIATION
BETWEEN GOUT AND MICROPROTEINURIA**

Background. According to the literature, the frequency of kidney damage in patients with gout varies in rather large limits from 30 % to 70 %. Today scientists distinguish the concept known as "gouty nephropathy", which characterizes all renal pathology that occurs due to gout. Pathogenesis of gouty nephropathy is associated with hyperproduction of uric acid and imbalance between tubular secretion and urate reabsorption processes. But there is no clear opinion that hyperuricemia is a marker of renal dysfunction or risk factor. This contradictory opinion is due to the fact that it is difficult to estimate the early stages of gouty nephropathy. This process undergoes a long time subclinically and is diagnosed only at later stages of the disease. The first harbinger of kidney damage is increasing of microproteins in urine – microproteinuria.

Materials and methods. 103 patients with chronic gouty arthritis were examined. All patients were male, without history of kidney dysfunction. Determination of microproteins in urine by ELISA method allowed to suspect subclinical course of gouty nephropathy. Therefore, patients were divided into 2 groups: I (n = 58) – patients with subclinical gouty nephropathy (56.3 %), II (n = 45) – control group, patients without kidney damage (43.7 %). All calculations were carried out on a personal computer using "STATISTICA". Also, Spearman's correlation coefficients are established.

Results and discussion. It was found that patients with subclinical gouty nephropathy recorded a higher incidence of arterial hypertension and metabolic syndrome. Concomitant osteoarthritis, diabetes mellitus and dyslipidemia were found almost identically frequently in both groups. Also, patients with gouty nephropathy show longer duration of the disease, greater radiologic changes, high hyperuricemia, tophi, lost work capacity, a greater number of affected joints and more frequent changes in the general urine analysis.

Conclusion. It was shown that gouty nephropathy develops in 56.3 % of patients with chronic gout arthritis, and manifests by microproteinuria in the early subclinical stages. Predictors of the gouty nephropathy development with a high degree of reliability ($p < 0.005$) are: duration of the disease more than 10 years, obesity, the presence of tophi, arterial hypertension, hyperuricemia, increased triglycerols and low-density lipoproteins.

Keywords: gouty nephropathy, microproteins, microproteinuria, gout, hyperuricemia.

Corresponding author: mfranchuk@ukr.net

Резюме**М. В. Франчук,***Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України***ПОДАГРИЧНА НЕФРОПАТІЯ: ОЦІНКА ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКІВ МІЖ ПЕРЕБІГОМ ПОДАГРИ І РІВНЕМ МІКРОПРОТЕЇНУРІЇ**

Актуальність. За даними літератури частота ураження нирок у хворих на подагру коливається в досить великих межах від 30% до 70%. Сучасні науковці виділяють поняття «подагрична нефропатія», що характеризує всю ниркову патологію, яка зустрічається при подагрі. Передвісником розвитку ураження нирок є виділення мікропротеїнів з сечею.

Матеріали і методи. Обстежено 103 хворих на хронічний подагричний артрит. Визначення мікропротеїнів в сечі за допомогою імуноферментного методу дозволило запідозрити субклінічний перебіг подагричної нефропатії у хворих даної когорти. Тому пацієнти були розподілені на 2 групи: I (n = 58) – хворі з субклінічною подагричною нефропатією (56,3 %), II (n = 45) – група контролю, хворі без ураження нирок (43,7 %).

Результати та обговорення. При порівнянні досліджуваних груп за клінічними характеристиками захворювання встановлено, що хворі з супутньою подагричною нефропатією демонструють довшу тривалість захворювання, більш різкі рентгенологічні зміни, вищі показники гіперурикемії, тофусів, втраченої працездатності, більша кількість уражених суглобів та частіше зустрічаються зміни в загальному аналізі сечі.

Висновок. Показано, що у хворих на подагру у 56,3 % розвивається подагрична нефропатія, що на ранніх стадіях проявляється мікропротеїнурією. Встановлено, що предикторами розвитку супутньої подагричної нефропатії з високим ступенем достовірності ($p < 0,005$) є тривалість захворювання більше 10 років, ожиріння, наявність тофусів, артеріальна гіпертензія, гіперурикемія, підвищення рівнів тригліцеролів та ліпопротеїдів низької щільності.

Ключові слова: подагрична нефропатія, мікропротеїни, мікропротеїнурія, подагра, гіперурикемія.

Резюме**М. В. Франчук,***Тернопольский государственный медицинский университет им. И. Я. Горбачевского МЗ Украины***ПОДАГРИЧЕСКАЯ НЕФРОПАТИЯ: ОЦЕНКА ВЗАИМОСВЯЗЕЙ МЕЖДУ ТЕЧЕНИЕМ ПОДАГРЫ И УРОВНЕМ МИКРОПРОТЕИНУРИИ**

Актуальность. По данным литературы частота поражения почек у больных подагрой колеблется в довольно больших пределах от 30 % до 70 %. В современной литературе выделяют понятие «подагрическая нефропатия», что характеризует всю почечную патологию, которая встречается при подагре. Предвестником развития поражения почек является выделение микропротеинов с мочой.

Материалы и методы. Обследовано 103 больных хроническим подагрическим артритом. Определение микропротеинов в моче с помощью иммуноферментного метода позволило заподозрить субклиническое течение подагрической нефропатии у больных данной когорты. Поэтому пациенты были разделены на 2 группы: I (n = 58) – больные с субклинической подагрической нефропатией (56,3%), II (n = 45) – группа контроля, больные без поражения почек (43,7%).

Результаты и обсуждение. При сравнении исследуемых групп по клиническим характеристикам заболевания установлено, что

больные с сопутствующей подагрической нефропатией демонстрируют дольшую продолжительность заболевания, более резкие рентгенологические изменения, высокие показатели гиперурикемии, тофусов, утраченной трудоспособности, большее количество пораженных суставов и чаще встречаются изменения в общем анализе мочи.

Выводы. Показано, что в 56,3 % больных подагрой развивается подагрическая нефропатия, что на ранних стадиях проявляется микропротеинурией. Установлены предикторы развития сопутствующей подагрической нефропатии с высокой степенью достоверности ($p < 0,005$) – продолжительность заболевания более 10 лет, ожирение, наличие тофусов, артериальная гипертензия, гиперурикемия, повышение уровня триглицеролов и липопротеидов низкой плотности.

Ключевые слова: подагрическая нефропатия, микропротеины, микропротеинурия, подагра, гиперурикемия.

Автор, відповідальний за листування: mfranchuk@ukr.net

Вступ

Актуальність. За даними літератури частота ураження нирок у хворих на подагру коливається в досить великих межах від 30 % до 70 % [4, 7]. У сучасній літературі виділяють поняття «подагрична нефропатія» (ПН), що характеризує всю ниркову патологію, яка зустрічається при подагрі, а саме: уратний нефролітіаз, тофуси в нирковій паренхімі, гломерулосклероз, артеріосклероз з розвитком нефросклерозу, інтерстиціальний нефрит, хронічна ниркова недостатність. Патогенез ПН пов'язаний з гіперпродукцією сечової кислоти (СК) і дисбалансом між процесами канальцевої секреції та реабсорбції уратів. Але в сучасній літературі немає чітко сформованої думки чи гіперурикемія (ГУ) є маркером ниркової дисфункції, або фактором ризику розвитку ураження нирок. В якійсь мірі суперечливі результати впливу ГУ на формування хронічної хвороби нирок (ХХН) пов'язані з тим, що досить важко оцінити ранні стадії ПН. Цей процес довгий час проходить субклінічно і діагностується лише на пізніх стадіях захворювання [5, 7, 8].

Передвісником розвитку нефросклерозу є виділення альбумінів з сечею. Відомо, що ці білкові фракції тісно корелюють з рівнем СК, і саме тому порушення ниркової гемодинаміки призводить до змін метаболізму СК, а ГУ викликає дисфункцію ендотелію та мікроальбумінурію (МА). Важливим аналізом в ранній діагностиці порушення функції нирок є визначення МА. Якщо в сечі виявляють альбуміни та більш високомолекулярні білки – діагностується ураження клубочків. Канальцевий тип порушень характеризується наявністю в сечі низькомолекулярних білків – мікроглобулінів (β_2 -, α_1 - і ретинол-зв'язуючий білок),

що проявляється мікроглобулінурією (МГ). При змішаному типі ураження в сечі виявляють як низько-, так і високомолекулярні білки. Виявлено, що серед хворих на ЦД 1 типу, фактором ризику розвитку МА була СК. При збільшенні рівня СК на 1 мг/дл ризик розвитку МА підвищується до 80 %. Припускається, що цей вплив може бути більшим за рівень глікозильованого гемоглобіну [2, 3].

Дослідження тривалістю 3 роки провела Джонназарова Д.Х., в якому вивчала клініко-функціональний стан нирок у хворих на подагру. За результатами проведеної роботи у 75 % пацієнтів знайдені зміни функціонального стану нирок, які проявлялись у 65 % випадків нефролітіазом та у 38,7 % – ХХН. Встановлені кореляційні зв'язки між нефролітіазом, індексом важкості подагри, віком хворих та станом азототвірної функції нирок. 70 % від усіх пацієнтів не знали про супутню ниркову патологію і тільки 14 % отримували ниркову терапію [8].

Talbott J.H. і Terplan K.L. опублікували роботу, в якій описано 279 аутопсій нирок у хворих на подагру. Дослідники найчастіше знаходили внутрішньониркові тофуси, атрофію канальцевого епітелію, фіброз інтерстицію та склероз артерій. У 90 % в збірних трубочках та інтерстиції визначалося відкладення мікрокристалів уратів, оточені запальними клітинами. Багато з цих пацієнтів мали супутню АГ, ураження коронарних артерій, хронічну серцеву недостатність і ЦД [1, 6, 9].

Матеріали і методи. Обстежено 103 хворих на хронічний подагричний артрит, що знаходились на плановому стаціонарному лікуванні в ревматологічному відділенні Тернопільської університетської лікарні. Усі хворі були чоловічої

статі, без ураження нирок в анамнезі, чи діагнозі. В роботі діагноз подагри верифікувався згідно із наказом МОЗ України від 12.10.2006 р., №676. Визначення мікропротеїнів в сечі за допомогою імуноферментного методу дозволило запідозрити субклінічний перебіг подагричної нефропатії у хворих даної когорти. Тому пацієнти були розподілені на 2 групи: I (n = 58) – хворі з субклінічною подагричною нефропатією (СПН) (56,3 %), II (n = 45) – група контролю, хворі без ураження нирок (43,7 %). Враховуючи те, що пацієнти знаходились на стаціонарному лікуванні – усі проходили планові призначення: загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, біохімічний аналіз крові (сечова кислота, глюкоза, АЛТ, АСТ, загальний білок, креатинін, сечовина, білірубін, С реактивний білок, ревматоїдний фактор), сечова

кислота в сечі, ліпідограма (загальний холестерин, ЛПНЩ, ЛПВЩ, тригліцероли), рентгенологічне обстеження, ЕКГ, УЗД органів черевної порожнини.

Усі розрахунки здійснювались на персональному комп'ютері за допомогою пакету статистичних програм «Statistica». Вираховували середню величину та її стандартну похибку (середнього) ($M \pm m$). Також встановлені коефіцієнти кореляції рангу Спірмена.

Результати та обговорення. Встановлено, що у пацієнтів з субклінічною подагричною нефропатією реєстрували вищу частоту виникнення артеріальної гіпертензії та метаболічного синдрому. Супутній остеоартроз, цукровий діабет і дисліпідемії зустрічались майже однаково часто в обох групах хворих (Табл. 1).

Таблиця 1 – Розподіл хворих за коморбідними станами

Нозологія	I група, n (%)	II група, n (%)
Артеріальна гіпертензія	49 (84,5)	28 (62,2)
Остеоартроз	45 (77,6)	34 (75,6)
Цукровий діабет	15 (25,9)	11 (24,4)
Метаболічний синдром	42 (72,4)	22 (48,9)
Дисліпідемії	55 (94,8)	43 (95,6)

За віковою градацією констатовано, що більшість хворих були працездатного віку (рис. 1).

За даними індексу маси тіла (ІМТ) виявлено стан передожиріння або ожиріння I ступеня у

більшості пацієнтів обох груп. Нормальний ІМТ та ожиріння II ступеня мало місце менше 10 % хворих, а недостатня маса і ожиріння III ступеня не діагностовано взагалі.

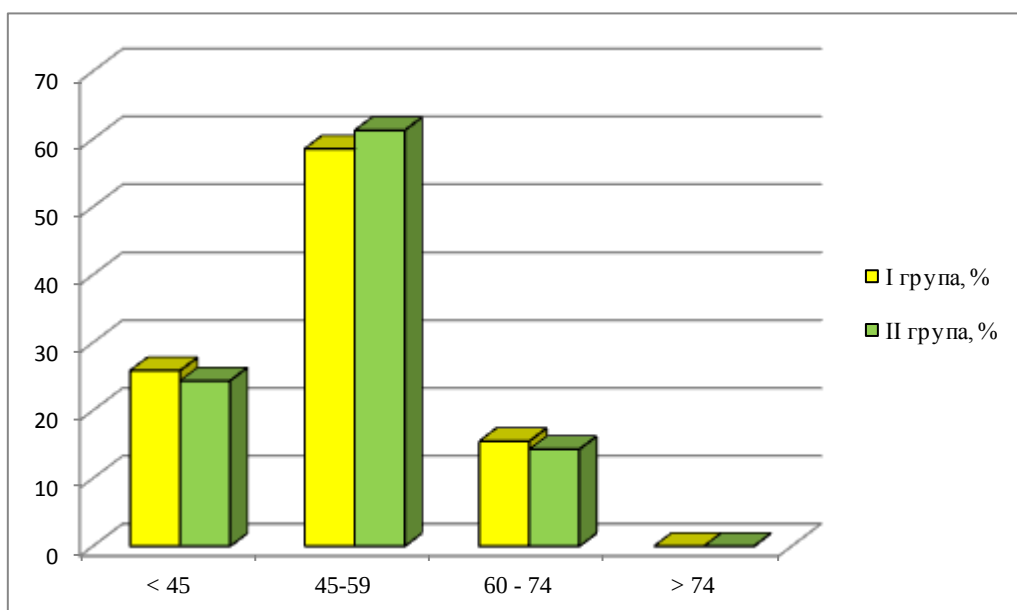


Рисунок 1 – Розподіл хворих за віком

При порівнянні досліджуваних груп за клінічними характеристиками захворювання встановлено, що хворі з СПН демонструють довшу тривалість захворювання, більш різкі рентгенологіч-

ні зміни, вищі показники гіперурикемії, тофусів, втраченої працездатності, більшу кількість уражених суглобів та частіше зустрічаються зміни в загальному аналізі сечі (рис. 2; табл. 2).

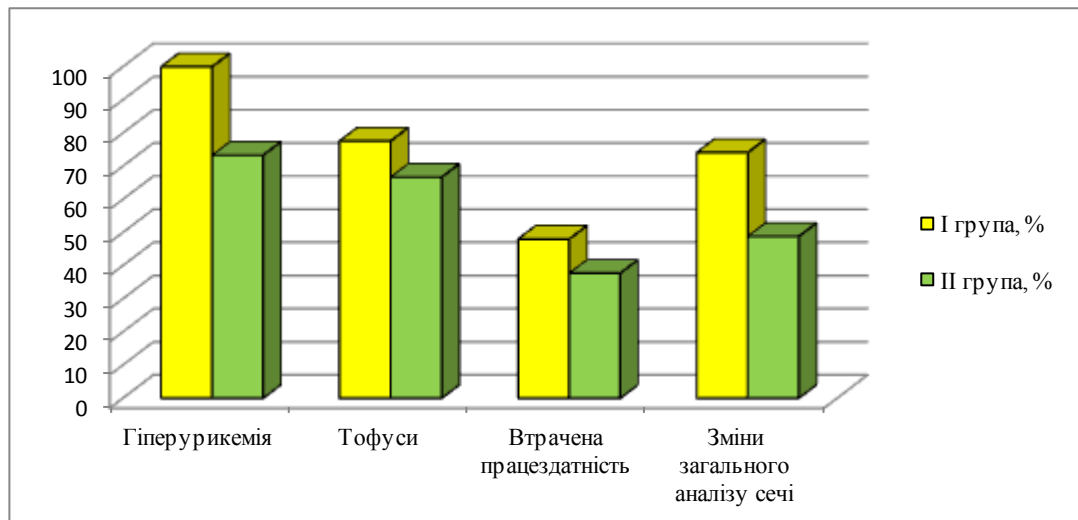


Рисунок 2 – Розподіл хворих за клінічними характеристиками захворювання

Більш детальна оцінка взаємозв'язків між параметрами клінічного перебігу подагри та супутніх станів з рівнями мікропротеїнуриї свідчило, що поява мікропротеїнуриї з високим рівнем вірогідності асоціюються з СК крові та СК сечі ($r = -0,824223$), кліренсом СК ($r =$

$-0,694281$), мікропротеїнами сечі ($r = 0,847623$), систолічним артеріальним тиском ($r = 0,503187$), діастолічним артеріальним тиском ($r = 0,320111$), тригліцеролами ($r = 0,633930$), ЛПНЩ ($r = 0,646064$).

Таблиця 2 – Розподіл хворих за клінічними характеристиками захворювання

Показники	I група, n (%)	II група, n (%)
Тривалість захворювання (роки)		
0 – 5	14 (24,1)	17 (37,8)
6 – 10	20 (34,5)	21 (46,6)
> 10	24 (41,4)	7 (15,6)
Рентгенологічна стадія		
I	5 (8,6)	8 (17,8)
II	46 (79,3)	33 (73,3)
III	7 (12,1)	4 (8,9)
Кількість уражених суглобів		
0 – 5	2 (3,4)	3 (6,7)
6 – 10	13 (22,4)	13 (28,9)
> 10	43 (74,2)	29 (64,4)

Висновки

Показано, що у хворих на подагру у 56,3 % розвивається подагрична нефропатія, що на ранніх стадіях проявляється мікропротеїнурією. Встановлено, що предикторами розвитку СПН з

високим ступенем достовірності ($p < 0,005$) є тривалість захворювання більше 10 років, ожиріння, наявність тофусів, артеріальна гіпертензія, гіперурикемія, підвищення рівнів тригліцеролів та ЛПНЩ.

References (список літератури)

1. Barskova VG. Metabolicheskii sindrom i kardiovaskuliarnye narusheniya pri podag-re. Avtoref. dis. d-ra med. nauk., 2006. s. 39
2. Singh JA, Strand V. Gout is associated with more comorbidities, poorer health-related quality of life and higher healthcare utilisation in US veterans II *Ann. Rheum. Dis.* 2008; 67:1310-1316.
3. Andruska AB. Podagra ta giperurykemiia: netypovi perebig chy suchasne oblychia? *Ukraiinskyi terapiutchnyi gurnal.* 2014;1: 23.
4. Roddy E, Doherty M. Epidemiology of gout. *Arthritis Research & Therapy.* 2010;12,(6): 223-234.
5. Paliienko IA. ta inshi,. Ryzyk - faktory kardiovaskuliarnyh uragen pry podagri. *Ukrai-inskii revmatologichnyi gurnal.* 2013; 3: 143–144.
6. Ermolaeva NIu, Astahova OV. Patogeneticheskiye aspekty podagrisheskoi nefropatii. *Aktualnyie problemy transportnoi medicyny.* 2006;2:99–102.
7. Lebedeva MV. Optimizaciia antigipertenzi-vnoy terapii i funkciya endoteliia u bolnyh podagroi i hronicheskim uratnym tubu-lointersticialnym nefritom. *Terapevticheskii arhiv.* 2010;6:43–46.
8. Soriano LC Contemporary epidemiology of gout in the UK general population. *Arthritis Research & Therapy.* 2011; 13(6): R39–R48.
9. Mazzalia M. Could uric acid have a patho-genic role in chronic allograft dysfunction. *Arab Journal of Nephrology and Trans-plantation.* 2009;2(3): 37–41.

(received 26.09.2017, published online 29.09.2017)

(одержано 26.09.2017, опубліковано 29.09.2017)

Abstract

G. A. Kosova,

State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of Health Ministry of Ukraine", Dnipro, Ukraine, 49000

CHARACTERISTICS OF DAILY BLOOD PRESSURE PROFILE ASSOCIATED WITH THE DEVELOPMENT OF DIASTOLIC DYSFUNCTION OF THE LEFT VENTRICLE IN MIDDLE-AGED AND ELDERLY PATIENTS WITH HYPERTENSION

Objective. To study the relationship of the structural and functional state of the heart and features of daily profile of blood pressure in hypertensive patients and chronic heart failure with preserved ejection fraction, in middle-aged and elderly.

Materials and methods. The study included 150 patients with essential hypertension II stage, which, depending on age were divided into 2 groups. Group I included 60 elderly patients (41.7 % males) and 90 middle-aged patients was Group II (53.3 % males). The average age in groups was 64.0 (61.5; 66.0) years in group I and 51.0 (47.0; 55.0) in group II. Assessment structural and functional state of the heart was performed using the transthoracic echocardiography, pulse-wave Doppler device "Philips HD 7 Diagnostic Ultrasound System ", sensor 2.0/2.5 MHz by the standard method. Features of daily blood pressure profile were analyzed according to the daily monitoring of blood pressure (CardioTens «Meditech Ltd», Hungary).

Results. In the group of middle-aged patients with diastolic dysfunction of LV, the level of the average SBP and DBP, as well as the indicators of blood pressure overload of SBP and DBP, at day and night time, was associated with deterioration of the LV diastolic function. The negative effect of the increase in DBP hypertension time index and the variability of DBP during the night time at the diastolic function of LV (peak E and peak A, E/A ratio), established in patients with arterial hypertension in the elderly, was confirmed by the results of correlation analysis in a subgroup with an impaired diastolic function of LV, in which the DBP hypertension time index during the day, the speed and index of morning increasing of the DBP, were associated with the impairment of the diastolic function of LV.

Keywords: chronic heart failure, diastolic function of the left ventricle, elderly patients, daily monitoring of blood pressure.

Corresponding author: dr.annkosova@gmail.com

Резюме

Г. А. Косова,

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро, Україна, 49000

ХАРАКТЕРИСТИКИ ДОБОВОГО ПРОФІЛЮ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ, ЩО АСОЦІЙОВАНІ ІЗ РОЗВИТКОМ ДІАСТОЛІЧНОЇ ДИСФУНКЦІЇ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА ПРИ ГІПЕРТОНІЧНІЙ ХВОРОБИ В ОСІБ СЕРЕДНЬОГО ТА ПОХИЛОГО ВІКУ

Хронічна серцева недостатність із збереженою фракцією викиду визнана важливою проблемою громадського здоров'я у всьому світі. У статті висвітлено результати роботи, що спрямована на оцінку характеристик добового профілю артеріального тиску в осіб

середнього і похилого віку, асоційованих з розвитком діастолічної дисфункції лівого шлуночка при гіпертонічній хворобі, як одного з основних патогенетичних механізмів, відповідальних за формування синдрому серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду.

Ключові слова: діастолічна функція лівого шлуночка, хронічна серцева недостатність, пацієнти середнього та похилого віку, добове моніторування артеріального тиску.

Резюме

А. А. Косова,

ГУ «Днепропетровская медицин-
ская академия МЗ Украины»,
г. Днепр, Украина, 49000

ХАРАКТЕРИСТИКИ СУТОЧНОГО ПРОФИЛЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С РАЗВИТИЕМ ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА ПРИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ У ЛИЦ СРЕДНЕГО И ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса признана важной и растущей в своей значимости проблемой общественного здоровья во всем мире. В статье освещены результаты работы, направленной на оценку характеристик суточного профиля артериального давления у лиц среднего и пожилого возраста, ассоциированных с развитием диастолической дисфункции левого желудочка при гипертонической болезни, как одного из основных патогенетических механизмов, ответственных за формирование синдрома сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса.

Ключевые слова: диастолическая функция левого желудочка, хроническая сердечная недостаточность, пациенты среднего и пожилого возраста, суточное мониторирование артериального давления.

Автор, відповідальний за листування: dr.annkosova@gmail.com

Вступ

Оцінка діастолічної функції лівого шлуночка (ЛШ) повинна бути інтегральною складовою рутинного обстеження хворих на артеріальну гіпертензію, внаслідок того що діастолічна дисфункція ЛШ значно підвищує ризик розвитку такого ускладнення як серцева недостатність (СН) [1]. Хворі на СН характеризуються суттєвим зниженням виживання при значному підвищенні ризику госпітальної, прогнозованої короткострокової та довгострокової смертності [2]. Результати великих епідеміологічних досліджень продемонстрували, що СН виникає і при нормальній фракції викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) та доля пацієнтів зі збереженою ФВ ЛШ може скласти до половини у загальній популяції хворих з СН [3]. Смертність серед хворих на СН із збереженою ФВ ЛШ варіює від 8 до 10% в порівнянні з пацієнтами з СН та зниженою ФВ ЛШ, у яких даний показник складає 10–15 % [4]. Два десятиліття тому виникла концепція, за якою СН зі збереженою ФВ ЛШ є окремим феноменом. Згідно

даним останніх досліджень, СН зі збереженою ФВ ЛШ розглядають як фенотип, а не стадію перебігу СН зі зниженою ФВ ЛШ [5]. За даними В. Borlaug et al. ці дві форми фундаментально відрізняються за виразністю міокардіальної дисфункції, патерну ремоделювання камер серця, ультраструктурного рівня та відповіддю на терапевтичне втручання [6]. Так у хворих на СН зі збереженою ФВ ЛШ встановлено переважання концентричної гіпертрофії та концентричного ремоделювання з розповсюдженим позаклітинним фіброзом. «Жорсткі» кардіоміоцити та інтерстиціальний фіброз призводять до порушення функції релаксації, підвищеної діастолічної жорсткості ЛШ і як наслідок – розвиток СН [7].

Незважаючи на гетерогенність механізмів розвитку синдрому СН із збереженою ФВ ЛШ, таких як підвищення жорсткості артеріальної стінки, хронотропна недостатність, порушення скоротливості міокарда при збереженій ФВ, дисфункція лівого передсердя, легенева гіпертензія, об'ємне перевантаження, зумовлене поза серце-

вими причинами, головною відмінністю хворих на СН із збереженою ФВ ЛШ залишається прогресування діастолічної дисфункції ЛШ [8].

За думкою R. Samson СН із збереженою ФВ ЛШ є амальгамою серцево-судинних, метаболічних, ниркових та геріатричних станів і з огляду на це він пропонує фенотип-орієнтований підхід в якому потрібно відокремлювати чотири основних фенотипу СН: віковий фенотип, фенотип зв'язаний з ожирінням, з легеневою гіпертензією (ЛГ) та ішемічною хворобою серця (ІХС) [9].

Відомо, що СН із збереженою ФВ ЛШ – хвороба людей похилого віку, з високою розповсюдженістю зв'язаних з віком кардіо-васкулярних та асоційованих з пошкодженням інших органів та систем захворювань. Дуже висока коморбідність сприяє змінам структурно-функціонального стану серця та впливає на погіршення функціонального статусу та прогнозу у цих хворих [8]. Головними маркерами судинних змін у хворих похилого та старечого віку з СН із збереженою ФВ ЛШ є підвищення судинної жорсткості та раннє відображення пульсової хвилі, що в свою чергу призводить до збільшення систолічного артеріального тиску (САТ), порушенню шлуночко-артеріальної взаємодії, невідповідності післянавантаження та розвитку діастолічної дисфункції ЛШ.

Мета: вивчити взаємозв'язок між змінами морфо-функціонального стану серця та характеристиками добового профілю артеріального тиску у хворих на гіпертонічну хворобу та хронічну серцеву недостатність зі збереженою фракцією викиду, середнього та похилого віку.

Об'єкт та методи дослідження. Обстежено 150 хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ) II стадії, яких в залежності від віку було розподілено на 2 групи. В I групу увійшли 60 осіб похилого віку (25 чоловіків – 41,7 % та 35 жінок – 58,3 %) і 90 осіб середнього віку склали II групу (48 чоловіків – 53,3 % та 42 жінки – 46,7 %).

Середній вік по групах склав в I групі 64,0 (61,5; 66,0) років та 51,0 (47,0; 55,0) років в II групі. Найчастіше в обох групах дослідження зареєстровано артеріальну гіпертензію (АГ) I ступеню – у 35 хворих (58,33 %) у I групі та 44 (48,9 %) хворих у II групі, АГ 2 ступеню мали 18 хворих (30,00 %) і 34 (37,80) пацієнта в II групі, 3 ступеню у 7 осіб (11,70 %) в I групі та 12 осіб (13,30 %) II групі. Тривалість АГ склала 12,5 (7,5; 18,0) років в групі хворих похилого віку та 7,5 (4,0; 15,0) років в групі хворих середнього віку та була достовірно більшою в I групі ($p < 0,05$ за критерієм Манна–Уїтні) (табл. 1).

При оцінці факторів ризику встановлено, що індекс маси тіла в I групі відповідав надмірній масі тіла і склав 29,2 (27,3; 30,9) $\text{кг}/\text{м}^2$, у II групі відповідав ожирінню I ступеню та склав 30,1 (27,1; 33,2) $\text{кг}/\text{м}^2$. Паління, як фактор ризику виявлено у 8 (13,3 %) в I групі і 14 (15,6 %) в II групі. Обтяжена спадковість по ССЗ виявлена у 48 (81,70 %) у хворих I групи та у 79 (87,7 %) в II групі. Стадія ГХ та ступень АГ встановлені згідно рекомендацій по діагностиці та лікуванню АГ (Наказ МОЗ України № 384 від 24.05.2012 і рекомендації ЄТГ/ЄТК 2013 р.).

Таблиця 1– Загальна характеристика груп дослідження

Показники		Група I n = 60	Група II n = 90
Стать (n, %)	чоловіча	25 (41,70 %)	48 (53,30 %)
	жіноча	35 (58,30 %)	42 (46,70 %)
Середній вік		64,0 (61,50; 66,00)	51,0 (47,00; 55,00)*
Тривалість АГ, роки		12,5 (7,50; 18,00)	7,5 (4,00; 15,00)*
ІМТ		29,2 (27,30; 30,90)	30,1 (27,10; 33,20)
Паління (n, %)		8 (13,30 %)	14 (15,60 %)
Вживання алкоголю (n, %)		5 (8,30 %)	10 (11,10 %)
АГ	1 ступінь	35 (58,33 %)	44 (48,90 %)
	2 ступінь	18 (30,00 %)	34 (37,80 %)*
	3 ступінь	7 (11,70 %)	12 (13,30 %)

Примітки: * – достовірність відмінностей між групами ($p < 0,05$) за критерієм χ^2 Пірсона

Критеріями виключення була наявність серцевої недостатності III–IV функціональних класів за NYHA з фракцією викиду ЛШ $< 40\%$, ішемічної хвороби серця, порушень ритму серця, цукрового діабету та тяжких коморбідних станів.

Особливості добового профілю артеріального тиску (АТ) аналізували за даними добового моніторування АТ (ДМАТ) за допомогою монітору CardioTens («Meditech Ltd», Угорщина) за наступними показниками: середньодобовий систолічний АТ (САТ₂₄), середньодобовий діастолічний АТ (ДАТ₂₄), середній денний систолічний та діастолічний АТ (САТд та ДАТд), середній нічний систолічний та діастолічний АТ (САТн та ДАТн), середній систолічний та діастолічний АТ в ранкові години (спецперіод) (САТсп та ДАТсп), величину та швидкість ранкового підйому САТ та ДАТ, пульсовий АТ за денний та нічний періоди (ПАТд та ПАТн), показники навантаження: індекс «площі» (ІП) та індекс «часу» (ІЧ) гіпертензії, варіабельність систолічного та діастолічного АТ (ВАР САТ та ВАР ДАТ), циркадний ритм оцінювали за ступенем нічного зниження (СНЗ) АТ.

Оцінку структурно-геометричного ремоделювання серця, систолічної та діастолічної функції обох шлуночків проводили за допомогою трансторакальної ехокардіографії (ЕхоКГ), імпульсно-хвильової доплерографії з визначенням переднезаднього розміру лівого передсердя (ЛП), кінцевого діастолічного (КДР) і систолічного (КСР) розміру лівого (ЛШ) та правого шлуночка (ПШ), кінцевого діастолічного об'єму (КДО) та систолічного об'єму (КСО) ЛШ, ФВ ЛШ, ударного об'єму (УО), загального периферичного опору судин (ЗПОС), товщини міжшлуночкової перегородки (ТМШП) і задньої стінки ЛШ (ТЗСЛШ).

Параметри трансітрального (транстрікуспідального) кровотоку оцінювали за наступними показниками: максимальна швидкість раннього (Е) та пізнього (А) наповнення, співвідношення (Е/А), час ізоволюметричних розслаблення (IVRT). Діастолічна функція оцінювалася по співвідношенню Е / А, значення менш 1,0 вважали ознакою її порушення. Оцінювали час ізоволюмічного розслаблення ЛШ (Тізр). Розраховували масу міокарда ЛШ (ММЛШ) (за формулою Американського ехокардіографічного товариства), індекс маси міокарда (ІММЛШ) (за формулою Дюбуа), використовували поправку на зріст, зведений у ступінь 2,7 (ІММЛШ/р^{2,7}) оскільки це дозволяє проаналізувати дійсну ступінь гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ) без урахування впливу ваги пацієнта. Для оцінки типу ре-

моделювання ЛШ розраховували відносну товщину стінок (ВТС) ЛШ. Внутриміокардіальна напруга (ВМН) характеризує натяг волокон міокарда на одиницю поперечного перерізу стінки ЛШ і дозволяє опосередковано оцінити навантаження на міокард до початку періоду вигнання, тобто є показником післянавантаження та відображає адекватність навантаження ступеню розвитку ГЛШ. Індекс ригідності артерій (ІРА) – показник судинного ремоделювання, розраховували як відношення пульсового АТ (ПАТ) до ударного об'єму (УО) серця.

Статистична обробка результатів дослідження проводилася за допомогою Excel-2010, програмного продукту STATISTICA 6.1. Для кількісних ознак при асиметричному розподілі здійснювалася оцінка середніх величин у вигляді медіан та інтерквартильного розмаху (25 % і 75 % центилей), представлені в тексті як Ме (25 %; 75 %). Оцінка достовірності різниці середніх для кількісних ознак з асиметричним розподілом проводилася за U критерієм Манна–Уїтні; вірогідність різниці відносних показників з використанням критерію Хі-квадрат (χ^2) Пірсона. Проводився кореляційний аналіз з розрахунком коефіцієнтів рангової кореляції Спірмена, лінійної кореляції Пірсона. Відмінності між показниками вважали достовірними при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення. За результатами ЕХОКГ було встановлено, що розміри ЛШ – КДР ЛШ, КСР ЛШ, а також об'єми ЛШ – КДО ЛШ та КСО ЛШ відповідали нормативним величинам та по групах достовірно не відрізнялись ($p > 0,05$). Величина розміру ЛП була також в межах встановленої норми в обох групах хворих (3,55 (3,30; 3,80) см в I групі і 3,70 (3,30; 4,0) см в II).

У хворих середнього віку величина КДР правого шлуночка (ПШ) (2,40 (2,10; 2,70) см) була в межах встановленої норми, але значно перевищувала це значення у хворих похилого віку (2,20 (1,80; 2,60) см) ($p < 0,05$ за критерієм Манна–Уїтні). Виявлено збільшення величин ТЗС ЛШ і ТМШП як в I групі (1,0 (0,97; 1,25) і 1,44 (1,30; 1,60) см) так і в II групі (1,10 (1,0; 1,20) і 1,40 (1,30; 1,52) см), що перевищували нормативні значення, але між собою достовірно не відрізнялись ($p > 0,05$).

Величина ММЛШ перевищувала нормативні значення в обох групах хворих, але достовірної різниці між ними встановлено не було. За величиною ІММЛШ групи також істотно не відрізнялись (табл. 2).

Таблиця 2 – Структурно-функціональний стан серця в групах дослідження

Показники, одиниці вимірювання	Група I (n = 56)	Група II (n = 86)
КСР ЛШ, см	2,90 (2,60; 3,10)	2,85 (2,60; 3,19)
КДР ЛШ, см	4,70 (4,50; 5,10)	4,80 (4,40; 5,10)
ТЗС ЛШ, см	1,0 (0,97; 1,25)	1,10 (1,0; 1,20)
ТМШП, см	1,44 (1,30; 1,60)	1,40 (1,30; 1,52)
КСО ЛШ, мл	32,21 (24,61; 37,92)	30,88 (24,61; 40,65)
КДО ЛШ, мл	102,36 (92,45; 123,81)	107,52 (87,69; 123,81)
Розмір ЛП, см	3,55 (3,30; 3,80)	3,70 (3,30; 4,0)
КДР ПШ, см	2,20 (1,80; 2,60) *	2,40 (2,10; 2,70)
ММЛШ, г	227,52 (186,69; 283,55)	228,36 (187,04; 272,01)
ІММЛШ, г/м ²	112,94 (102,08; 138,79)	115,04 (97,82; 131,02)
ІММЛШ / зріст ^{2,7} , г/м ^{2,7}	55,77 (49,04; 65,90)	52,4 (47,76; 64,19)
ВТС ЛШ	0,43 (0,39; 0,54)	0,45 (0,40; 0,52)
УО, мл	72,63 (65,18; 84,81)	71,85 (63,08; 85,37)
ЗПОС	1,62 (1,37; 1,93)	1,66 (1,41; 1,88)
ВМН×10 ³ дін/см ²	196,52 (177,14; 215,22) #	218,72 (192,03; 240,39)
Індекс ВМН×10 ³ дін/см ²	164,68 (148,25; 179,46) #	182,88 (160,11; 201,19)
ФВ, %	69,51 (63,86; 75,96)	70,40 (64,99; 75,73)
АК діаметр кільця, см	3,10 (2,88; 3,33)	3,10 (2,80; 3,30)
АК систолічне розходження стулок, см	1,90 (1,73; 2,10) *	2,0 (1,88; 2,20)
V потоку на АК, м/с	97,0 (82,0; 120,0)	96,0 (85,0; 105,0)
Градiєнт тиску на аорті	4,0 (3,0; 5,0)	4,0 (3,0; 4,0)
V потоку на ТК, м/с	54,0 (50,0; 60,0)	58,0 (53,0; 64,0)
Градiєнт тиску на ТК	1,0 (1,0; 2,0)	1,0 (1,0; 2,0)
Індекс ригідності артерій	1,0 (0,84; 1,16) #	0,83 (0,66; 0,94)

Примітки: * – достовірність відмінностей між групами ($p < 0,05$);

– достовірність відмінностей між групами ($p < 0,01$);

АК – аортальний клапан, ТК – тристулковий клапан

Рівень ВМН у хворих в II групі (218,72 (192,03; 240,39) × 10³ дін/см²) був достовірно вищий ніж у пацієнтів I групи (196,52 (177,14; 215,22) × 10³ дін/см²) ($p < 0,01$ за критерієм Манна–Уїтні).

Гіпертрофію лівого шлуночка встановлено у переважаючої більшості, як у хворих першої (73,21 %), так і другої групи (63,95 %) (рис. 2).

Значення ВТС ЛШ перевищувало нормативну величину у хворих обох груп (0,43 (0,39; 0,54) і 0,45 (0,40; 0,52) відповідно по групах), але достовірно між групами не відрізнялась ($p > 0,05$).

При проведенні оцінки хворих за типом ремоделювання лівого шлуночка розбіжностей між групами дослідження не виявлено (табл. 3).

Таблиця 3 – Особливості ремоделювання лівого шлуночка у обстежених хворих n (%)

Тип ремоделювання	Група I n = 56	Група II n = 86
Нормальна геометрія ЛШ	12 (21,43 %)	14 (16,28 %)
Концентричне ремоделювання ЛШ	5 (8,93 %)	17 (19,77 %)
Концентрична гіпертрофія ЛШ	28 (50,0 %)	37 (43,02 %)
Ексцентрична гіпертрофія ЛШ	11 (19,64 %)	18 (20,93 %)

В І групі зареєстровано нормальну геометрію ЛШ у 12 (21,43 %) хворих, концентричне ремоделювання ЛШ – у 5 (8,93 %) пацієнтів, концентричну гіпертрофію ЛШ мали 28 (50,0 %), а ексцентричну гіпертрофію ЛШ – 11 (19,64 %) хворих.

В ІІ групі хворі за типом ремоделювання ЛШ розподілилися наступним чином: нормальну геометрію ЛШ встановлено у 14 (16,28 %) пацієнтів, концентричне ремоделювання ЛШ – у 17 (19,77 %), концентричну гіпертрофію ЛШ мали 37 (43,02 %) хворих та ексцентричну гіпертрофію ЛШ – 18 (20,93 %) пацієнтів.

Виявлено достовірно значиме ($p < 0,05$) зменшення величини систолічного розходження стулок аортального клапану в групі хворих по-

хилого віку (1,90 (1,73; 2,10) см) в порівнянні з пацієнтами середнього віку (2,0 (1,88; 2,20) см) ($p < 0,05$ за критерієм Манна–Уїтні).

При проведенні аналізу показників діастолічної функції ЛШ за результатами ехокардіографічного дослідження у групах хворих похилого та середнього віку були встановлені наступні розбіжності. У пацієнтів І групи швидкість пізнього діастолічного наповнення (пік А) була достовірно вища (82,0 (75,0; 92,5) м / сек) ніж у хворих в ІІ групі (69,0 (61,0; 81,0) м / сек) ($p < 0,01$ за критерієм Манна–Уїтні) (табл.4). Отримані дані узгоджуються з результатами дослідження NORRE Study, де було встановлено підвищення швидкості піка А у здорових осіб похилого віку [10].

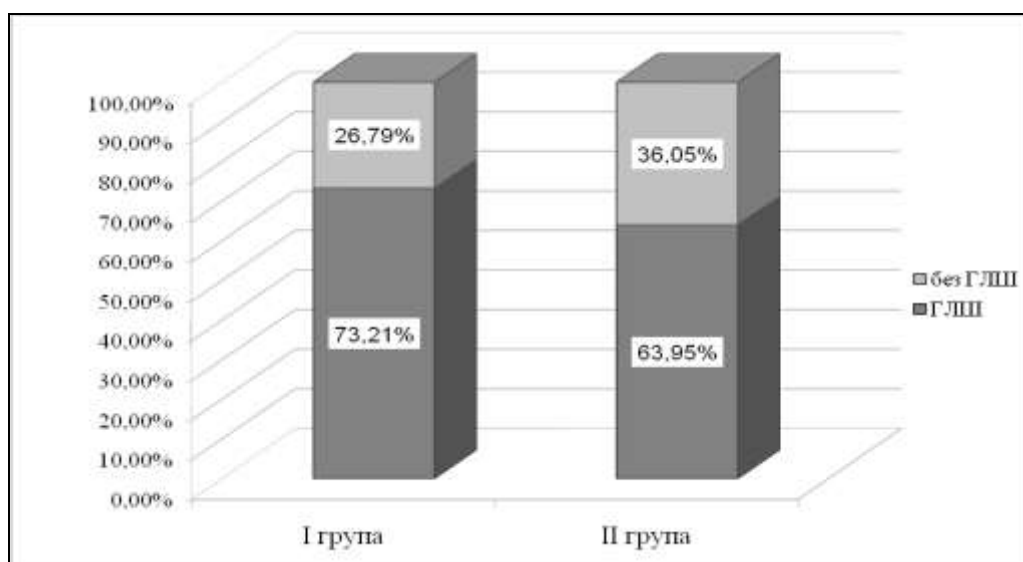


Рисунок 2 – Розподіл обстежених груп за наявністю гіпертрофії лівого шлуночка (у %)

Було виявлено зниження значення індексу Е/А нижче нормативної величини у пацієнтів як в І групі (0,78 (0,71; 0,84)) так і в ІІ групі (0,89 (0,77; 1,25)). Також встановлено, що співвідно-

шення Е/А у хворих І групи було значно менше ($p < 0,05$ за критерієм Манна–Уїтні) ніж в ІІ групі (табл.4).

Таблиця 4 – Показники діастолічної функції лівого шлуночка в групах дослідження.

Показники, одиниці вимірювання	Група І (n = 56)	Група ІІ (n = 86)
Тізір	85,0 (75,0; 94,0)	102,50 (87,0; 123,0)
Пік Е, м/с	66,50 (58,50; 77,0)	71,0 (61,0; 80,0)
Пік А, м/с	82,0 (75,0; 92,50) #	69,0 (61,0; 81,0)
Градiєнт тиску піку Е	2,0 (1,0; 2,0) *	2,0 (2,0; 3,0)
Градiєнт тиску піку А	2,0 (2,0; 3,0)	2,0 (2,0; 3,0)
Е/А	0,78 (0,71; 0,84) *	0,89 (0,77; 1,25)

Примітки: * – достовірність відмінностей між групами ($p < 0,05$);

– достовірність відмінностей між групами ($p < 0,01$)

При оцінці наявності порушення діастолічної функції ЛШ у групах дослідження тільки у 7 (13,73 %) хворих в I групі було встановлено нормальну/ псевдонормальну діастолічну функцію ЛШ, в той час як в II групі 27 (36,99 %) хворих мали нормальну/ псевдонормальну діастолічну функцію ЛШ ($p < 0,05$ за критерієм Манна–Уїтні). У більшості пацієнтів I групи було виявлено порушену діастолічну функцію ЛШ (44 (86,27 %)), що достовірно ($p < 0,05$ за критерієм Манна–Уїтні) перевищувало частину пацієнтів з діастолічною дисфункцією ЛШ (46 (63,01 %) хворих) в II групі (табл.5). Виявлені розбіжності в показниках діастолічної функції ЛШ відповідають результатам, отриманим в проведених раніше дослідженнях, де аналізували частоту діастолічної дисфункції ЛШ в різних вікових групах

[4, 11, 12]. З метою більш точної діагностики ДД ЛШ було проведено повторний аналіз параметрів діастолічної функції ЛШ згідно референтним значенням для індекса E/A, скоригованим по віку та статі хворих, запропонованим в дослідженні Caballero et al. [10]. За результатами проведеного аналізу розбіжностей за частотою виявлення діастолічної дисфункції ЛШ в обох групах встановлено не було, за рахунок збільшення відсотку хворих середнього віку з порушенням ДФ ЛШ. Так нормальна/ псевдонормальна діастолічна функція ЛШ спостерігалась у 5 (12,5 %) хворих в I групі та у 15 (24,19 %) хворих в II групі, а діастолічну дисфункцію ЛШ мали 35 (87,5 %) хворих в I і 47 (75,8 %) хворих в II групі відповідно ($p > 0,05$).

Таблиця 5 – Характеристика груп дослідження за типом порушення діастолічної дисфункції ЛШ

Показники n (%)	Група I (основна)	Група II (порівняння)	Розбіжності між групами
Тип порушення ДД (за класифікацією ХСН 2012 рік)			
n	51	73	
Нормальна/псевдонормальна діастолічна функція ЛШ	7 (13,73 %)	27 (36,99 %)*	$\chi^2 = 9,25$ $p = 0,01$
Діастолічна дисфункція ЛШ	44 (86,27 %)	46 (63,01 %)*	
Тип порушення ДД (скоригований за віком та статтю)			
n	40	62	
Нормальна/псевдонормальна діастолічна функція ЛШ	5 (12,50 %)	15 (24,19 %)	$\chi^2 = 7,55$ $p = 0,056$
Діастолічна дисфункція ЛШ	35 (87,5 %)	47 (75,8 %)	

Примітка: χ^2 – критерій Хі-квадрат Пірсона;

* – достовірність відмінностей між групами ($p < 0,05$)

Для встановлення взаємозв'язку між тривалістю АГ, ІМТ та змінами морфо-функціонального стану серця був проведений кореляційний аналіз. В I групі встановлено прямий зв'язок середньої сили між віком хворих і градієнтом тиску ($r = +0,30$; $p < 0,05$) та швидкістю потоку на аортальному клапані ($r = +0,30$; $p < 0,05$). Більша тривалість АГ у хворих I групи була пов'язана із зменшенням величини систолічного розходження стулок аортального клапану ($r = -0,27$; $p < 0,05$), та асоціювалась з підвищенням градієнта тиску ($r = +0,33$; $p < 0,05$) та швидкості потоку ($r = +0,37$; $p < 0,05$) на аортальному клапані.

На відміну від хворих I групи в II групі встановлено, що тривалість АГ корелювала зі збільшенням швидкості пізнього діастолічного наповнення (пік А) ($r = +0,25$; $p < 0,05$), виявлений прямий кореляційний взаємозв'язок з КСР та

КСО ЛШ ($r = +0,24$ та $r = +0,24$; $p < 0,05$). Збільшення тривалості АГ пов'язано із зменшенням величини ФВ ЛШ ($r = -0,22$; $p < 0,05$). Зростання ІМТ асоціювалось з підвищенням розміру ЛП ($r = +0,44$; $p < 0,05$), КДР та КДО ЛШ ($r = +0,28$ та $r = +0,28$; $p < 0,05$), а також зі збільшенням КСР та КСО ЛШ ($r = +0,24$ та $r = +0,24$; $p < 0,05$).

За результатами кореляційного аналізу між змінами морфо-функціонального стану та показниками добового профілю АТ підвищення показників ІЧ САТ і ІЧ ДАТ в нічні години було пов'язано прямим кореляційним зв'язком зі збільшенням КДР ЛШ ($r = +0,55$ і $r = +0,57$; $p < 0,05$) та КДО ЛШ ($r = +0,56$ і $r = +0,58$; $p < 0,05$) (рис.3). Збільшення розміру ЛП асоційовано із рівнем ДАТн ($r = +0,51$; $p < 0,05$) і значенням ІП ДАТд та ДАТн ($r = +0,53$ та $r = +0,55$; $p < 0,05$) (рис.4). Індекс площі гіпертензії по САТ в нічний період

корелював із зростанням ІММЛШ та ІММЛШ/зріст^{1,7} ($r = +0,51$ і $r = +0,53$; $p < 0,05$). Збільшення ІММЛШ також було пов'язано з підвищенням ІЧ гіпертензії ДАТ в нічний період ($r = +0,53$; $p < 0,05$). Встановлено асоціацію між ІММЛШ/зріст^{2,7} та зростанням швидкості ранкового підйому ДАТ ($r = +0,58$; $p < 0,05$), між

величиною ТМШП та рівнем ДАТ за добу ($r = +0,53$; $p < 0,05$) і рівнем ДАТ в нічні години ($r = +0,54$; $p < 0,05$). Також збільшенню ТМШП сприяло підвищення ІЧ гіпертензії по ДАТ₂₄, ДАТ в денний та ДАТ в нічний період ($r = +0,60$, $r = +0,51$ та $r = +0,60$; $p < 0,05$).

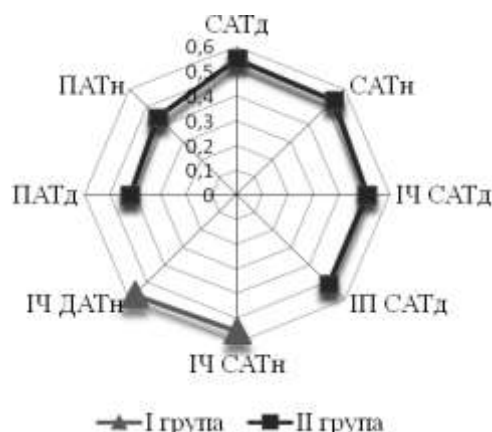


Рисунок 3 – Кореляційний взаємозв'язок між показниками добового профілю АТ та КДР ЛШ

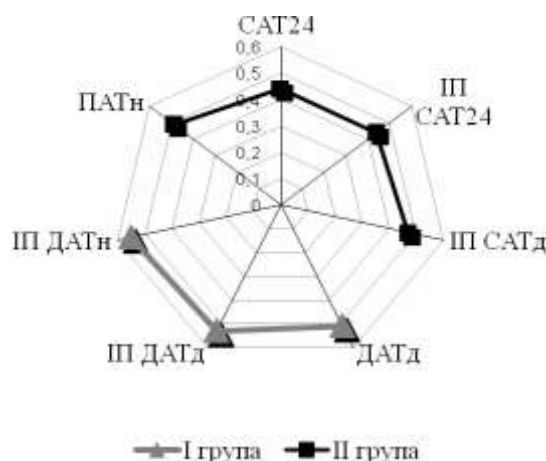


Рисунок 4 – Кореляційний взаємозв'язок між показниками добового профілю АТ та розміром ЛП

Зростання величини ранкового підйому САТ корелювало з підвищенням градієнту тиску ($r = +0,54$; $p < 0,05$), а збільшення величини ранкового підйому ДАТ пов'язано з підвищенням швидкості потоку ($r = +0,52$; $p < 0,05$) на аортальному клапані. Встановлено кореляційну залежність між підвищенням ІЧ гіпертензії ДАТн та збільшенням діаметру кільця аортального клапану ($r = +0,52$; $p < 0,05$). Виявлено прямий зв'язок середньої сили між значенням індексу ригідності артеріальної стінки та середньоденним рівнем ПАТ ($r = +0,50$; $p < 0,05$).

У хворих І групи зменшення швидкості раннього діастолічного наповнення (пік Е) корелю-

вало із зростанням ІЧ ДАТн ($r = -0,53$; $p < 0,05$). Встановлено прямий кореляційний взаємозв'язок між підвищенням варіабельності ДАТн і зростанням швидкості пізнього діастолічного наповнення (пік А) ($r = +0,56$; $p < 0,05$) і градієнтом тиску піку Е ($r = +0,65$; $p < 0,05$). Підвищення ІЧ та ІП гіпотонії ДАТд, що більшою мірою є відображенням збільшення рівня ПАТ, сприяло зростанню показника часу ізовольомічного розслаблення ЛШ (Тізр) ($r = +0,59$ та $r = +0,53$; $p < 0,05$).

При проведенні кореляційного аналізу з показниками добового профілю АТ у хворих ІІ групи отримані наступні дані. Величина КДР ЛШ та КДО ЛШ була пов'язана прямим взаємозв'язком

з рівнем САТ_д ($r = +0,55$ і $r = +0,54$; $p < 0,05$), з рівнем САТ в нічний період ($r = +0,44$ і $r = +0,44$; $p < 0,05$), ІЧ гіпертензії САТ_д ($r = +0,51$ і $r = +0,50$; $p < 0,05$), ІП гіпертензії САТ_д ($r = +0,51$ і $r = +0,50$; $p < 0,05$). Збільшення КДР ЛШ також було пов'язано з підвищенням рівня ПАТ_д та ПАТ_н ($r = +0,42$ та $r = +0,44$; $p < 0,05$) (рис.3).

Величини КСР ЛШ та КСО ЛШ були взаємопов'язані з рівнем САТ в нічні години ($r = +0,42$ і $r = +0,42$; $p < 0,05$), а підвищення рівня ПАТ_н корелювало зі збільшенням КСР ЛШ ($r = +0,44$; $p < 0,05$). У хворих II групи зростанню ІММЛШ та ІММЛШ/зріст^{2,7} сприяло підвищення рівня САТ в нічні години ($r = +0,50$ і $r = +0,49$; $p < 0,05$) та ІП гіпертензії по САТ_н ($r = +0,52$ і $r = +0,52$; $p < 0,05$).

Збільшення розміру ЛП корелювало з підвищенням рівня САТ₂₄ ($r = +0,44$; $p < 0,05$), ІП гіпертензії по САТ₂₄ ($r = +0,54$; $p < 0,05$), ІП гіпертен-

зії по САТ_д ($r = +0,47$; $p < 0,05$) та з рівнем ПАТ в нічні години ($r = +0,49$; $p < 0,05$) (рис.4).

Зменшенню індексу Е/А сприяло зростання величини денної варіабельності ДАТ ($r = -0,42$; $p < 0,05$).

Для визначення найвагоміших параметрів добового профілю АТ, які негативно впливають на розвиток змін морфо-функціонального стану серця, ми провели розподіл обстежених хворих в залежності від порушеної або збереженої діастолічної функції ЛШ на підгрупи: I групу розділили на Іа – 44 хворих з діастолічною дисфункцією ЛШ і Ів – 7 осіб зі збереженою діастолічною функцією ЛШ. II групу розділили на Іа та Ів – в які увійшли 46 та 27 хворих, відповідно.

При розподілі хворих на підгрупи в залежності від наявності порушення діастолічної функції ЛШ, отримані наступні результати (табл.6).

Таблиця 6 – Структурно-функціональний стан серця в підгрупах (Іа и Іа) дослідження з ДД ЛШ

Показники, одиниці вимірювання	Підгрупа Іа (n = 44)	Підгрупа Іа (n = 46)
КСР ЛШ, см	2,81 (2,53; 3,10)	2,85 (2,40; 3,20)
КДР ЛШ, см	4,70 (4,49; 5,10)	4,67 (4,30; 5,00)
ТЗС ЛШ, см	1,00 (0,96; 1,20)	1,10 (1,00; 1,30)
ТМШП, см	1,49 (1,30; 1,60)	1,40 (1,30; 1,54)
КСО ЛШ, мл	29,81 (22,30; 37,92)	30,88 (20,16; 40,96)
КДО ЛШ, мл	102,36 (91,73; 123,81)	100,85 (83,07; 118,24)
Розмір ЛП, см	3,50 (3,30; 3,80)	3,60 (3,20; 4,00)
КДР ПШ, см	2,10 (1,80; 2,46)*	2,34 (2,10; 2,60)
ММЛШ, г	231,74 (186,69; 278,50)	225,95 (184,44; 264,50)
ІММЛШ, г/м ²	112,94 (103,28; 138,79)	114,11 (94,10; 128,92)
ІММЛШ/зріст ^{2,7} , г/м ^{2,7}	55,77 (49,95; 64,45)	52,40 (48,25; 64,92)
ВТС ЛШ	0,43 (0,39; 0,53)	0,47 (0,41; 0,55)
УО, мл	72,06 (63,85; 83,16)	66,61 (60,23; 80,33)
ЗПОС	1,61 (1,38; 1,93)	1,77 (1,49; 1,91)
ФВ, %	71,66 (63,17; 76,55)	70,43 (64,99; 73,71)
АК діаметр кільця, см	3,10 (2,88; 3,30)	3,20 (2,80; 3,40)
АК систолічне розходження стулок, см	1,90 (1,72; 2,08)	1,97 (1,90; 2,20)
V потоку на АК, м/с	97,5 (85,5; 121,5)	94,00 (83,00; 105,00)
Гradient тиску на аорті	4,00 (3,00; 6,00)	4,00 (3,00; 4,00)
V потоку на ТК, м/с	54,5 (50,00; 60,00) *	59,00 (53,00; 66,00)
Gradient тиску на ТК	1,00 (1,00; 2,00)	1,00 (1,00; 2,00)
Тізір	89,28 (80,00; 94,00)	85,00 (85,00; 90,00)
пік Е, м/с	63,00 (55,00; 71,00)	61,00 (51,00; 70,00)
пік А, м/с	83,00 (76,00; 95,00) *	79,00 (69,00; 87,00)
Е/А	0,74 (0,71; 0,83)	0,79 (0,71; 0,84)
Індекс ригідності артерій	1,00 (0,84; 1,16) #	0,85 (0,67; 0,95)

Примітки: 1. * – достовірність відмінностей між групами ($p < 0,05$);

2. # – достовірність відмінностей між групами ($p < 0,01$)

В підгрупі хворих похилого віку, які мали діастолічну дисфункцію ЛШ, спостерігались встановлені раніше відмінності: в Іа підгрупі швидкість пізнього діастолічного наповнення (пік А) (83,00 (76,00; 95,00) м/сек) була достовірно вище ніж у хворих в Іа підгрупі (79,00 (69,00; 87,00) м/сек) ($p < 0,05$ за критерієм Манна–Уїтні). Достовірна розбіжність зберігалась і по показнику індексу ригідності артеріальної стінки, який в Іа підгрупі (1,00 (0,84; 1,16)) перевищував цей показник у хворих Іа підгрупи (0,85 (0,67; 0,95)) ($p < 0,01$ за критерієм Манна–Уїтні).

При проведенні аналізу показників структурно-функціонального стану серця у хворих в Ів та Ів підгрупах зі збереженою діастолічною функцією ЛШ достовірних відмінностей не встановлено.

За результатами кореляційно-регресійного аналізу проведеного після стратифікації хворих

в залежності від порушення діастолічної функції ЛШ встановлено, що величина ММЛШ в осіб похилого віку з порушенням ДФ ЛШ була взаємопов'язана прямим кореляційним зв'язком середньої сили з «показниками навантаження» – ІЧ ДАТ₂₄, ІЧ ДАТ_д та ІЧ ДАТ_н ($r = +0,31$, $r = +0,31$ і $r = +0,31$; $p < 0,05$). На відміну від хворих Іа підгрупи, у пацієнтів Іа підгрупи збільшення ММЛШ асоціювалося з підвищенням рівня САТ_д ($r = +0,38$; $p < 0,05$), рівня ДАТ₂₄ та ДАТ_д ($r = +0,33$ і $r = +0,33$; $p < 0,05$). Також зростанню ММЛШ у хворих середнього віку з ДД ЛШ сприяло підвищення «показників навантаження»: ІЧ САТ₂₄ і ІЧ САТ_д ($r = +0,31$ і $r = +0,40$; $p < 0,05$), ІЧ САТ₂₄ і ІЧ САТ_д ($r = +0,32$ і $r = +0,32$; $p < 0,05$), ІЧ ДАТ_д, ІЧ ДАТ_н ($r = +0,39$ і $r = +0,39$; $p < 0,05$) та ІЧ ДАТ₂₄, ІЧ ДАТ_д і ІЧ ДАТ_н ($r = +0,32$, $r = +0,37$ і $r = +0,31$; $p < 0,05$) (рис.5).

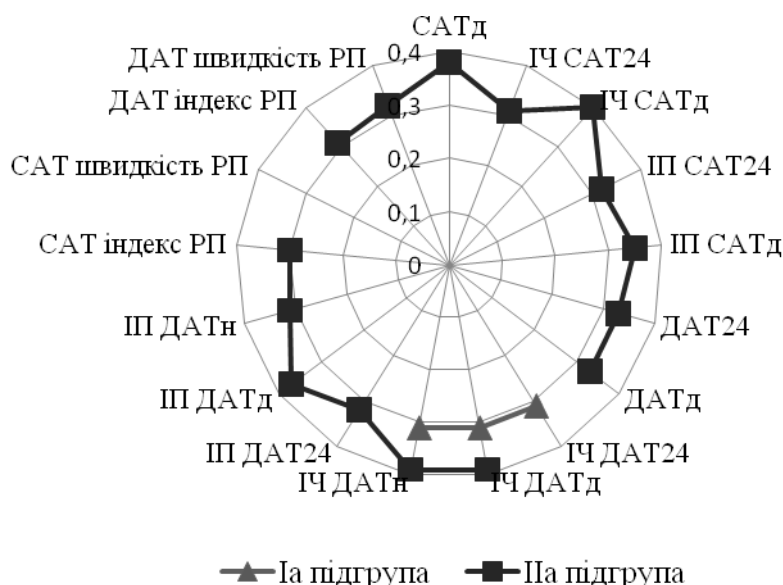


Рисунок 5 – Кореляційний взаємозв'язок між показниками добового профілю АТ та ММЛШ у підгрупах хворих з порушенням діастолічної функції ЛШ

Підвищенню значення індексу ригідності артеріальної стінки в осіб Іа підгрупи сприяло збільшення рівня САТ_д ($r = +0,30$; $p < 0,05$) та ІЧ САТ₂₄ і САТ_д ($r = +0,31$ і $r = +0,29$; $p < 0,05$), а у пацієнтів Іа підгрупи тільки рівень ПАТ за добу, вдень та в нічні часи ($r = +0,43$, $r = +0,42$ і $r = +0,39$; $p < 0,05$).

В осіб похилого віку з діастолічною дисфункцією ЛШ (Іа підгрупа) швидкість пізнього діастолічного наповнення (пік А) пов'язана прямим кореляційним зв'язком зі ступенем нічного зниження САТ і ДАТ ($r = +0,48$ і $r = +0,48$; $p < 0,05$)

та з індексом та швидкістю ранкового підйому ДАТ ($r = +0,37$ і $r = +0,35$; $p < 0,05$) (рис.6).

У хворих в Іа підгрупі швидкість пізнього діастолічного наповнення (пік А) корелювала з середньодобовим рівнем САТ і САТ_д ($r = +0,40$ і $r = +0,42$; $p < 0,05$) та середньодобовим рівнем ДАТ і ДАТ_д ($r = +0,34$ і $r = +0,35$; $p < 0,05$), також взаємопов'язана прямим зв'язком середньої сили з показниками «навантаження тиском»: ІЧ САТ₂₄, САТ_д та САТ_н ($r = +0,44$, $r = +0,42$ і $r = +0,35$; $p < 0,05$), з ІЧ САТ₂₄, САТ_д та САТ_н ($r = +0,47$, $r = +0,44$ і $r = +0,36$; $p < 0,05$), з ІЧ ДАТ₂₄ та ДАТ_д ($r = +0,38$ і $r = +0,33$; $p < 0,05$) (рис.6).

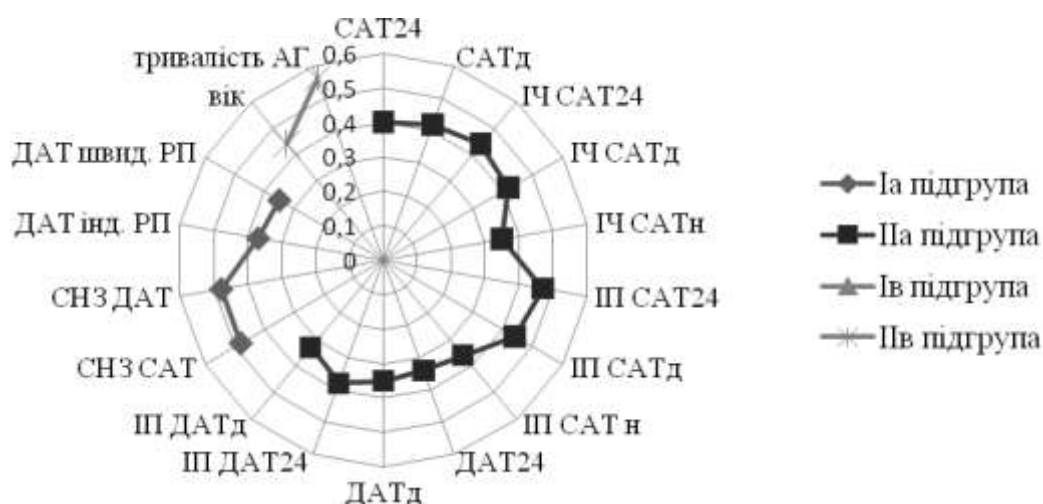


Рисунок 6 – Кореляційний взаємозв'язок між віком, тривалістю АГ, показниками добового профілю АТ та піком А у підгрупах хворих з порушеною та збереженою діастолічною функцією ЛШ

В осіб Ів підгрупи виявлено асоціацію між віком і тривалістю АГ та підвищенням швидкості піку А ($r = +0,44$ і $r = +0,56$; $p < 0,05$).

У хворих Іа підгрупи встановлено, що величина співвідношення Е/А зменшується при зростанні ІЧ ДАТ₂₄ та ІЧ ДАТ_д ($r = -0,39$ і $r = -0,35$; $p < 0,05$).

Висновки

1. У хворих на артеріальну гіпертензію середнього віку, з метою ранньої діагностики порушення діастолічної функції ЛШ, необхідно обов'язково використовувати референтні значення для показників діастолічної дисфункції ЛШ, скориговані згідно віку та статі.

2. В групі хворих середнього віку з діастолічною дисфункцією ЛПШ на погіршення ДФ ЛПШ впливали як рівень середнього САТ і ДАТ, так і показники навантаження САТ та ДАТ, вдень та вночі.

3. На відміну від хворих на АГ середнього віку з наявністю діастолічної дисфункції ЛШ, у яких зростанню ММЛШ сприяв підвищений рівень АТ та показників навантаження САТ та

ДАТ за всі періоди доби, в осіб похилого віку з порушеною діастолічної функцією ЛШ збільшення ММЛШ було пов'язано тільки із ІЧ ДАТ₂₄ ДАТ_д та ДАТ в нічні години.

4. У хворих на артеріальну гіпертензію похилого віку встановлено негативний вплив підвищення ІЧ ДАТ і варіабельності ДАТ в нічні години на показники діастолічної функції ЛШ (швидкість раннього діастолічного наповнення пік Е та швидкість пізнього діастолічного наповнення пік А, співвідношення Е/А). Результати кореляційного аналізу в підгрупі з порушеною діастолічною функцією ЛШ свідчать про те, що саме ІЧ ДАТ за добу та вдень, швидкість та індекс ранкового підйому ДАТ було асоційовано з погіршенням ДФ ЛШ..

References (список літератури)

1. Palmiero P, Zito A, Maiello M, Cameli M, Modesti PA, Muiesan ML, Novo S, Saba PS, Scicchitano P, Pedrinelli R, Ciccone MM. Left Ventricular Diastolic Function in Hypertension: Methodological Considerations and Clinical Implications. *J Clin Med Res.* 2015;7(3):137–44.
2. Brouwers FP, Boer D, van der Harst P, Voors AA, Gansevoort RT, Bakker SJ, Hillege HL, Veldhuisen V, Gilst V. Incidence and epidemiology of new onset heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in a community-based cohort: 11-year follow-up of PREVEND. *Eur Heart J.* 2013;34(19):1424–31.
3. McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA, Jaarsma T, Køber L, Lip GYH, Maggioni AP, Parkhomenko A,



- Pieske BM, Popescu BA, Rønnevik PK, Rutten FH, Schwitter J, Seferovic P, Stepinska J, Trindade PT, Voors AA, Zannad F, Zeiher A, Bax JJ, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Popescu BA, Reiner Ž, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Torbicki A, Vahanian A, Windecker S, McDonagh T, Sechtem U, Bonnet LA, Avraamides P, Lamin B, A H, Brignole M, Coca A, Cowburn P, Dargie H, Elliott P, Flachskampf FA, Guida GF, Hardman S, Iung B, Merkely B, Mueller C, Nanas JN, Nielsen OW, Ørn S, Parissis JT, Ponikowski P. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2012;33(14):1787–847.
4. Miljkovic LV, Spiroska V. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction – Concept, Pathophysiology, Diagnosis and Challenges for Treatment. *J Med Sci*. 2015;3(3):521–7.
 5. Schwartzberg S, Redfield MM, From AM, Sorajja P, Nishimura RA, Borlaug BA. Effects of vasodilation in heart failure with preserved or reduced ejection fraction implications of distinct pathophysiologies on response to therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(5):442–51.
 6. Borlaug BA, Redfield MM. Diastolic and Systolic Heart Failure Are Distinct Phenotypes Within the Heart Failure Spectrum Response to Borlaug and Redfield. *Circulation*. 2011;123(18):2006–14.
 7. Paulus WJ, Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(4):263–71.
 8. Komajda M, Lam CSP. Heart failure with preserved ejection fraction: a clinical dilemma. *Eur Heart J*. 2014;35(16):1022–32.
 9. Samson R, Jaiswal A, Ennezat PV, Cassidy M, Le Jemtel TH. Clinical Phenotypes in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *J Am Heart Assoc Cardiovasc Cerebrovasc Dis*. 2016;5(1). Retrieved from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4859363/>
 10. Caballero L, Kou S, Dulgheru R, Gonjilashvili N, Athanassopoulos GD, Barone D, Baroni M, Cardim N, Diego G de, Juan J, Oliva MJ, Hagendorff A, Hristova K, Lopez T, Magne J, Martinez C, de la Morena G, Popescu BA, Penicka M, Ozyigit T, Carbonero R, David J, Salustri A, Van De Veire N, Bardeleben V, Stephan R, Vinereanu D, Voigt J-U, Zamorano JL, Bernard A, Donal E, Lang RM, Badano LP, Lancellotti P. Echocardiographic reference ranges for normal cardiac Doppler data: results from the NORRE Study. *Eur Heart J - Cardiovasc Imaging*. 2015;16(9):1031–41.
 11. Hoshida S, Shinoda Y, Ikeoka K, Fukuoka H, Inui H, Watanabe T. Age- and sex-related differences in diastolic function and cardiac dimensions in a hypertensive population. *ESC Heart Fail*. 2016;3(4):270–7.
 12. Lam CSP, Donal E, Kraigher-Krainer E, Vasan RS. Epidemiology and clinical course of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2011;13(1):18–28.

(received 27.09.2017, published online 29.09.2017)

(одержано 27.09.2017, опубліковано 29.09.2017)



Abstract

B. O. Koshak,

*Ternopil State Medical University
n. a. I. Gorbachevsky, Department
of Internal Medicine №2*

**SERUM LEVELS OF CIRCULATING ENDOTHELIAL CELLS
AS A MARKER OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN
PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS**

Background. Ankylosing spondylitis (AS) is a disease affecting musculoskeletal system. Mortality rate among patients with AS is 1.5 times higher than in general population. The causes of death include cardiovascular disease and chronic renal failure.

Now it is clear that the presence of chronic systemic inflammation is an important predictor of cardiovascular (CV) disease due to development of endothelial dysfunction and subsequent atherosclerosis, atherothrombosis, remodelling of the vascular wall and myocardium and, therefore, it represent the main cause of numerous life-threatening adverse conditions.

Tasks of the research: To asses endothelial function by establishing the relationship between the level of circulating endothelial cells in the blood and the degree of endothelial dysfunction in patients with AS.

Materials and methods: A total of 110 patients with ankylosing spondylitis (AS) were examined with the use of standard diagnostic methods: disease activity, lipid profile, ultrasound assessment the carotid intima media thickness, evaluation endothelium-dependent vasodilatation in response to reactive hyperemia. Clinical activity of the disease was determined using the disease activity index BASDAI, BASFI functional index, index BASMI metrology, quality of life ASQoL. The determination of the level of circulating endothelial cells (CEC) in peripheral blood, which is considered a marker of damage and dysfunction of the endothelium, was performed out according to J. Hladovec.

Results: Elevated levels of CEC were detected in 84 % of cases. It was established that most often the increase of the level of CEC is observed in patients with II and III degree of activity. There were clear relationships between the parameters of the course of AS and the studied parameter: ESR ($rs = 0.378$, $p < 0.05$), CRP ($rs = 0.451$, $p < 0.05$), BASDAI ($rs = 0.369$, $p < 0.05$) and demonstrated the dependence of the level of CEC in peripheral blood on the use of adequate anti-inflammatory therapy.

Conclusions. We assume that a significant relationship between levels of circulating endothelial cells and the degree of endothelial dysfunction in patients with AS exists, suggesting that the level of CEC is a marker of endothelial dysfunction in patients with AS.

Keywords: ankylosing spondylitis, endothelial dysfunction, circulating endothelial cells.

Corresponding author: *koshak_bohdan@yahoo.com*

Резюме**Б.О. Кошак,***кафедра внутрішньої медицини
№2, ДВНЗ «Тернопільський державний
медичний університет ім. І. Я. Горбачевського МОЗ
України»***ВМІСТ ЦИРКУЛЮЮЧИХ ЕНДОТЕЛІАЛЬНИХ КЛІТИН В КРОВІ ЯК МАРКЕР ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ХВОРИХ НА АНКІЛОЗИВНИЙ СПОНДИЛОАРТРИТ**

Актуальність: Відомо, що смертність серед пацієнтів з анкілозним спондилоартритом (АС) в більшості випадків зумовлена серцево-судинною патологією, яка в свою чергу опосередкована наявністю хронічного системного запалення, який вважають вагомим предиктором розвитку серцево-судинних (СС) захворювань внаслідок розвитку дисфункції ендотелію.

Мета: Оцінити вагомість визначення маркера дисфункції ендотелію шляхом встановлення взаємозв'язків між рівнем циркулюючих ендотеліальних клітин в крові і ступенем ендотеліальної дисфункції у пацієнтів з АС.

Матеріали і методи: обстежено 110 пацієнтів з АС, яким проводили стандартні діагностичні методи, що характеризують перебіг захворювання, а також параметри ліпідогрामी, оцінку ендотеліальної вазодилатації у відповідь на реактивну гіперемію. Визначення рівня циркулюючих ендотеліальних клітин (ЦЕК) в периферичній крові, що вважаються маркером ушкодження і дисфункції ендотелію, здійснювалося за методикою J. Hladovec. Клінічну активність недуги визначали за допомогою індексу активності захворювання BASDAI, функціонального індексу BASFI, метрولوгічного індексу BASMI, якості життя ASQoL.

Результати: згідно проведених досліджень, підвищений рівень ЦЕК виявлено в 84 % випадків. Встановлено, що найчастіше підвищення рівня ЦЕК спостерігається у пацієнтів з II та III ступенем активності. Були виявлені чіткі взаємозв'язки між параметрами перебігу АС і показником що вивчався: ШОЕ ($rs = 0,378$, $p < 0,05$), СРБ ($rs = 0,451$, $p < 0,05$), BASDAI ($rs = 0,369$, $p < 0,05$) та продемонстрована залежність вмісту ЦЕК у периферичній крові від факту застосування адекватної протизапальної терапії.

Висновок: таким чином, встановлені чіткі взаємозв'язки між рівнем циркулюючих ендотеліальних клітин в крові і ступенем ендотеліальної дисфункції у пацієнтів з АС, що дозволяє вважати рівень ЦЕК маркером дисфункції ендотелію у пацієнтів з даною недугою.

Ключові слова: анкілозний спондилоартрит, ендотеліальна дисфункція, циркулюючі ендотеліальні клітини.

Резюме**Б. А. Кошак,***кафедра внутренней медицины
№2, ТГМУ им. И. Я. Горбачевского***СОДЕРЖАНИЕ ЦИРКУЛИРУЮЩИХ ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫХ КЛЕТОК В КРОВИ КАК МАРКЕР ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ НА АНКИЛОЗИРУЮЩИЙ СПОНДИЛОАРТРИТ**

Актуальность: известно, что смертность среди пациентов с анкилозирующим спондилоартритом в большинстве случаев обусловлена сердечно-сосудистой патологией, в свою очередь опосредованной наличием хронического системного воспаления, которое считается весомым предиктором развития сердечно-сосудистых (СС) заболеваний вследствие развития дисфункции эндотелия.

Цель: оценить значимость определения маркера дисфункции эндотелия путем установления взаимосвязей между уровнем цир-

кулирующих эндотелиальных клеток в крови и степенью эндотелиальной дисфункции у пациентов с АС.

Материалы и методы: обследовано 110 пациентов с АС, которым проводили стандартные диагностические методы, характеризующие течение заболевания, а также параметры липидограммы, оценку эндотелийзависимой вазодилатации в ответ на реактивную гиперемии. Определение уровня циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК) в периферической крови, которые считаются маркером повреждения и дисфункции эндотелия, осуществлялось по методике J. Hladovec. Клиническую активность болезни определяли с помощью индекса активности заболевания BASDAI, функционального индекса BASFI, метрولوجического индекса BASMI, качества жизни ASQoL.

Результаты: Согласно проведенным исследованиям, повышенный уровень ЦЭК обнаружено в 84 % случаев. Установлено, что чаще всего повышение уровня ЦЭК наблюдается у пациентов с II и III степени активности. Были обнаружены четкие взаимосвязи между параметрами течения АС и показателем, которые изучались: СОЭ ($r_s = 0,378$, $p < 0,05$), СРБ ($r_s = 0,451$, $p < 0,05$), BASDAI ($r_s = 0,369$, $p < 0,05$) и продемонстрирована зависимость содержания ЦЭК в периферической крови от факта применения адекватной противовоспалительной терапии.

Вывод: Таким образом, установлены четкие взаимосвязи между уровнем циркулирующих эндотелиальных клеток в крови и степенью эндотелиальной дисфункции у пациентов с АС, что позволяет считать уровень ЦЭК маркером эндотелиальной дисфункции у пациентов с этой болезнью.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилоартрит, эндотелиальная дисфункция, циркулирующие эндотелиальные клетки.

Автор, відповідальний за листування: koshak_bohdan@yahoo.com

Вступ

Анкілозівний спондилоартрит (АС) – хронічне системне запальне захворювання з переважним ураженням осового скелета (крижово-клубових, міжхребцевих, реберно-хребтових зчленувань), що належить до групи серонегативних спондилоартритів (СнА) [1; 4; 12].

Рівень смертності серед пацієнтів з АС в 1,5 рази вище популяційного [8] і зумовлений серцево-судинною патологією та хронічно нирковою недостатністю внаслідок амілоїдозу [3]. На сьогодні достовірно відомо, що наявність хронічного системного запалення є вагомим предиктором розвитку серцево-судинних (СС) захворювань [5; 7; 11; 12] внаслідок розвитку дисфункції ендотелію (ЕД), а в подальшому – атеросклерозу, атеротромбозу, ремоделювання судинної стінки і міокарда [10] і, відповідно, основною причиною значно вищих від загально популяційних випадків несприятливих загрозливих для життя станів.

Особливості розвитку дисфункції ендотелію на сьогодні досить добре і детально вивчені у

пацієнтів з ревматоїдним артритом, системним червоним вовчаком. У той же час, незважаючи на широку поширеність АС серед чоловіків, дана проблема мало обговорюється і досліджується в когорті вказаних пацієнтів. Практично відсутні відомості про вплив активності системного запалення на функціональний стан ендотелію при АС, немає інформації про можливості корекції дисфункції ендотелію на тлі протизапальної терапії.

Сучасні методи оцінки стану ендотелію або надзвичайно трудомісткі, або вимагають застосування спеціальних дорогих реагентів, що істотно ускладнює їх використання в клінічній роботі практикуючого лікаря. Найбільш простим, досить інформативним і доступним для лікувально-профілактичних установ є визначення в крові циркулюючих ендотеліальних клітин (ЦЕК) як маркера пошкодження ендотелію судинної стінки [2, 6, 8].

Визначення ЦЕК має велике практичне значення, оскільки дозволяє клініцисту не тільки

проводити ранню діагностику ЕД, а й давати оцінку ступеня її тяжкості, здійснювати контроль над ефективністю проведеної терапії та відкриває перспективи пошуку лікарських препаратів, що володіють специфічною ендотеліопротективною та відновлюючою дією, застосування яких уповільнює або припиняє розвиток каскаду патофізіологічних змін, ініційованих пошкодженням судинної стінки [3].

Мета роботи: оцінити вагомість визначення маркера дисфункції ендотелію шляхом встановлення взаємозв'язків між рівнем циркулюючих ендотеліальних клітин в крові і ступенем ендотеліальної дисфункції у пацієнтів з АС.

Матеріали і методи: обстежено 110 пацієнтів (96 чоловіків і 14 жінок) із верифікованим діагнозом АС, які знаходились на стаціонарному лікуванні в ревматологічному відділенні Тернопільської університетської лікарні. Критеріями включення були: достовірний, згідно модифікованих Нью-Йоркських критеріїв [2], діагноз АС; інформована згода пацієнта на участь в дослідженні. Критеріями виключення були: вік понад 60 років, наявність псоріазу, хвороби Крона, неспецифічного виразкового коліту, ішемічної хвороби серця, периферичного атеросклерозу, клінічно значущих вад серця (вроджених або набутих), недостатності кровообігу будь-якого генезу, цукрового діабету, важкого ураження печінки (активного гепатиту, цирозу), нирок (амілоїдозу чи іншої патології з розвитком хронічної ниркової недостатності), інших хронічних захворювань у фазі загострення (виразкової хвороби, холециститу, пієлонефриту і т.п.).

Всім пацієнтам, що погодилися взяти участь у дослідженні проводили загальноклінічне стандартне обстеження (загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, ЕКГ, рентгенографія крижово-клубових зчленувань), біохімічний аналіз крові з ліпідограмою та визначенням гострофазових показників, виявлення HLA B-27. Клінічну активність недуги визначали за допомогою індексу активності захворювання BASDAI, функціонального індексу BASFI, метрولوгічного індексу BASMI, якості життя ASQoL [2].

Визначення рівня циркулюючих ЦЕК в периферичній крові, що вважаються маркером ушкодження і дисфункції ендотелію [4; 9], здійснювалося за методикою J. Hladovec (1978) [3; 9]. Даний метод заснований на ізоляції клітин ендотелію разом з тромбоцитами з наступним осадженням тромбоцитів за допомогою аденозиндифос-

фату. Забір крові в обсязі 5 мл здійснювався з кубітальної вени, як стабілізатор використовувалася 3,8 % цитрат натрію в співвідношенні з кров'ю 1: 9. Для отримання багаті тромбоцитами плазми безпосередньо після забору крові центрифугували 10 хвилин при 2000 об./хв. Потім 1 мл отриманої плазми змішували з 0,2 мл аденозиндифосфату натрію в концентрації 1 мг/мл. Отриману суміш механічно перемішували протягом 10 хв. акуратним струшуванням пробірок, після чого знову центрифугували в вищезгаданому режимі для видалення агрегатів тромбоцитів. Вільний від тромбоцитів супернатант переносили в іншу ємність і центрифугували при 3000 об./хв. протягом 15 хв. для осадження ендотеліальних клітин. Потім надосадову плазму видаляли, а отриманий осад суспендували в 0,1 мл 0,9 % розчину NaCl. Отриманою суспензією заповнювали камеру Горяєва. Ендотеліальні клітини ідентифікували і підраховували з використанням фазово-контрастної мікроскопії в 2-х сітках камери. Для вираження вмісту ЦЕК в 1 літрі крові отриманий результат, з огляду на співвідношення між кількістю виявлених ендотеліальних клітин і обсягом камери Горяєва, множили на 10^4 .

Для реалізації мети роботи хворих розподілили на групи залежно від форми АС, стану ЕД, використаних методів лікування.

Серед пацієнтів з центральною формою було 69 хворих, з периферичною – 49. Порушення дисфункції ендотелію спостерігалось у 89,78 %. Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) постійно отримували 22 пацієнтів, періодично – 45. Сульфасалазин (CC3) або ж метотрексат (MTX) отримували 38 пацієнтів.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили відомими методами варіаційної статистики у пакеті прикладних програм SPSS22 (©SPSS Inc.).

Результати і обговорення. Серед пацієнтів, що погодилися взяти участь у дослідженні, переважна більшість була працездатного віку (середній вік склав $35,9 \pm 17,1$ років) з тривалістю захворювання в середньому $15,9 \pm 8,2$ років (рис.1). Периферична форма недуги встановлена у 41 пацієнта (37,3 %), центральна у 69 (62,7 %). Оцінка перебігу АС свідчила за наявність високого та середнього ступеня активності недуги за практичної відсутності хворих з неактивним або мало активним перебігом. Вивчення рівня ендотеліальної дисфункції показало, що у 47 % спостерігаються її ознаки.

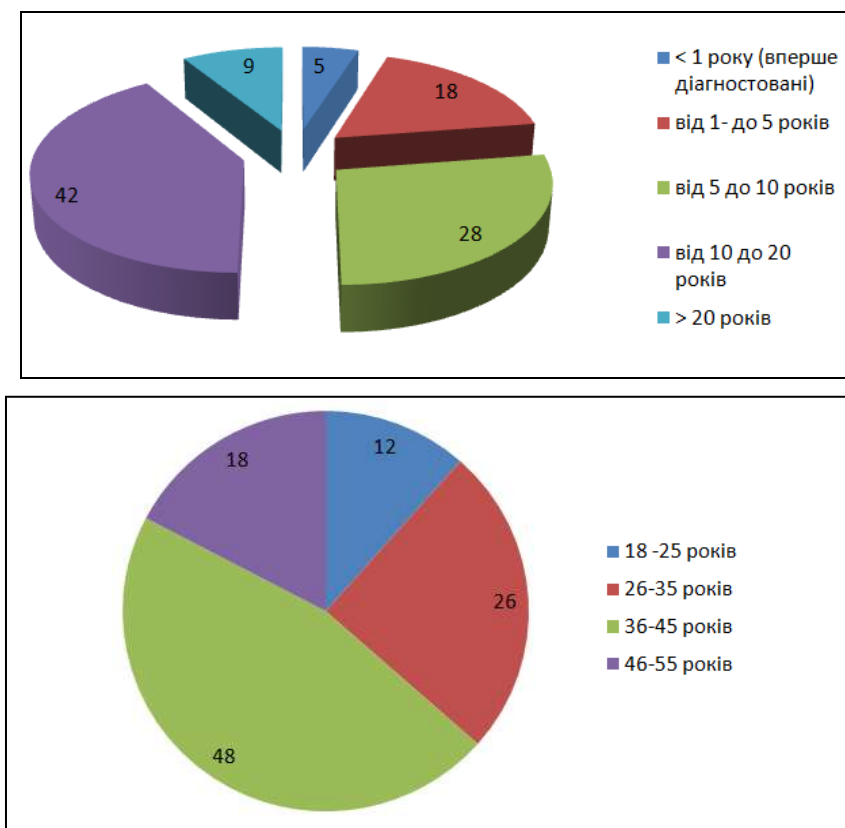


Рисунок 1 – Розподіл пацієнтів за віком і тривалістю захворювання

Проведений аналіз вмісту ЦЕК залежно від рівня ендотеліальної дисфункції показав високі значення (понад $5,0 \cdot 10^4/\text{л}$) у 89,78 % пацієнтів з достовірно визначеною ЕД ($\text{ЕЗВД} < 10\%$, $p < 0,05$). При аналізі рівня циркулюючих ендотеліальних клітин (ЦЕК) в периферичній крові встановлено, що серед хворих АС (табл. 1) він

дещо відрізнявся від аналогічного показника у групі контролю. Варто відмітити, що в той же час, наявність конгломератів ЦЕК, котрі є маркером вираженого ушкодження ендотелію, спостерігали у 24 пацієнтів з АС (21,8 %), проти 1 в групі контролю (2,0 %), $p < 0,001$.

Таблиця 1 – Рівень циркулюючих ендотеліальних клітин у хворих на АС і в осіб групи контролю

Показник	Анкілозивний спондилоартрит (n= 110)	Контроль (n = 50)
Рівень ЦЕК, $\cdot 10^4/\text{л}$	$5,5 \pm 0,88^*$	$4,1 \pm 0,42$

Примітка: $p < 0,05$ у порівнянні з відповідним показником у пацієнтів з групою контролю

Враховуючи вагомий вплив хронічного запального процесу на стан ендотеліальної дисфункції наступним етапом нашої роботи було вивчити рівень ЦЕК за умов різного ступеня активності АС (табл. 2). Для цього усі хворі ($n = 110$ осіб) були розділені на 3 групи в залежності від рівня активності запального процесу та групи контролю, котру складали здорові особи без обтяженої серцевої патології, шкідливих звичок

та нормальними показниками маркерів запалення. Було встановлено, що при зростанні активності АС прослідковується чітка тенденція до підвищення рівня даного показника. У I групі рівень ЦЕК не відрізнявся достовірно від аналогічного у осіб контрольної групи, але у пацієнтів з I ступенем активності рівень ЦЕК виявився достовірно нижче за аналогічний показник у пацієнтів з II та III ступенем активності АС.

Таблиця 2 – Маркер пошкодження ендотелію у хворих на АС із різним ступенем активності

Показник	Ступінь активності АС (n= 110)			Контроль (n = 50)
	I (n = 18)	II (n = 41)	III (n =51)	
Рівень ЦЕК, 10^4 /л	$4,0 \pm 0,18 *$	$4,8 \pm 0,38$	$6,2 \pm 0,29$	$4,1 \pm 0,42$

Примітка: $p < 0,05$ у порівнянні з відповідним показником у пацієнтів з II та III ступенем активності

Встановлення взаємозв'язків між параметрами перебігу АС і показником, що вивчався продемонструвало суттєві асоціації, які дозволили констатувати залежність порушення ендотеліальної дисфункції від активності запального процесу (ШОЕ ($rs = 0,378$, $p < 0,05$), СРБ ($rs = 0,451$, $p < 0,05$), показник BASDAI ($rs = 0,369$, $p < 0,05$). Встановлено що у осіб з центральною формою захворювання, котрі постійно отримували НПЗП, рівень ЦЕК незначно перевищував такий же показник у групі контролю. Особи, котрі не отримували протизапальні препарати

або ж отримували їх періодично, мали достовірні вищі показники ЦЕК порівняно з групою контролю. У осіб з периферичною формою найкращі результати демонстрували хворі, котрі отримували базисну терапію в поєднанні з нестероїдними протизапальними препаратами (НПЗП). Проте варто відмітити, що у осіб, котрі не отримували хворобо-модифікуючої терапії (ХМТ) за певних обставин (фінансове питання, непереносимість, відмінна за власним бажанням), а лікувались лише НПЗП, показники ЦЕК були достовірно вищі групи контролю (табл. 3).

Таблиця 3 – Маркери пошкодження ендотелію в залежності від форми захворювання та застосованої терапії

	Форма захворювання					
	Центральна		Периферична			
	Види застосованих препаратів					
Рівень ЦЕК, -10 ⁴ /л	НПЗП		ХМТ		НПЗП (без ХМТ)	НПЗП + ХМТ
	Постійно	Відміна/ 3 перервами	ССЗ	МТХ		
		4,4 ± 0.22*	5,9 ± 0.18*	5,3 ± 0.07	5,7 ± 0.11	6,7 ± 0.79*

Примітка: $p < 0,05$ у порівнянні з відповідним показником у пацієнтів з центральною та периферичною формами захворювання

Вивчення місця факторів серцево-судинного ризику (ССР) у виникненні ендотеліальної дисфункції свідчив за прямі взаємозв'язки, про що свідчили достовірні дані кореляційного аналізу між індексом атерогенності і вмістом ЦЕК в периферичній крові ($rs = 0,492$, $p < 0,05$)

Отримані дані підтверджують гіпотезу взаємообтяження тривалого хронічного запалення і ендотеліальної дисфункції та узгоджуються з літературними даними [5; 11].

Висновки

Проведені дослідження дозволяють констатувати значно підвищений рівень ЦЕК у пацієнтів з АС, що реєструються у 84 % випадків. Встановлено, що найчастіше підвищення рівня ЦЕК спостерігається у пацієнтів з II та III ступенем активності. Встановлені суттєві взаємозв'язки між рівнем ЦЕК та індексом атеро-

генності, маркерами активності системного запалення та показником активності АС. Виявлено чітку залежність вмісту ЦЕК у периферичній крові від факту застосування адекватної протизапальної терапії, що підтверджує роль синдрому системної запальної відповіді як нового фактору у розвитку ЕД та підвищенню ССР.

References (список літератури)

1. Braun J., Sieper J. Ankylosing spondylitis. *Lancet* 2007;369(1): 1379–1390
2. Braun J., van den Berg R., Baraliakos X., et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(1):896–904.
3. Brown MA, Kenna T, Wordsworth BP. Genetics of ankylosing spondylitis-insights into pathogenesis. *Nat Rev Rheumatol.* 2016;12(1):81–91
4. Chen H. A., Chen C H., Liao H.T. et al. Clinical, functional, and radiographic differences among juvenile-onset, adult-onset, and late-onset ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 2012;39(5):1013–8.
5. Erre GL, Sanna P, Zinellu A, Ponchietti A, Fenu P, Sotgia S, Carru C et al (2011) Plasma asymmetric dimethylarginine (ADMA) levels and atherosclerotic disease in ankylosing spondylitis: a cross-sectional study. *Clin Rheumatol* 2011;30(2):21–27
6. Heeneman S. Cardiovascular risks in spondyloarthritides. *Curr Opin Rheumatol.* 2007;19(2):358–362
7. Kumar A, Falodia SK, Shankar S, Grover R, Marwaha V, Aneja R, Srivastava K, Das N. Assessment of serum nitrite as biomarker of disease activity in ankylosing spondylitis. *Indian J Rheumatology.* 2009; 28(4):47–50
8. McCarey D, Sturrock RD. Comparison of cardiovascular risk in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2009; 27(2):124–126
9. D.S. Celermajer, K.E. Sorensen, V.M. Gooch et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet.* 1992; 340(2):1111–1115.
10. Poddubnyi DA, Rebrov AP. [Endothelial dysfunction in patients with Bechterew's disease (ankylosing spondylitis)]. *Klin Med (Mosk).* 2007;85(2):66–69
11. Syngle A, Vohra K, Sharma A, Kaur L . Endothelial dysfunction in ankylosing spondylitis improves after tumor necrosis factor- α blockade. *Clin Rheumatol.* 2010;29(2):763–770
12. Taurog JD, Chhabbra A, Colbert RA. Axial spondyloarthritis and ankylosing spondylitis. *New Engl J Med.* 2016;26(2):2563–2574.

(received 30.08.2017, published online 29.09.2017)

(одержано 30.08.2017, опубліковано 29.09.2017)

Abstract

V. V. Kmyta,

A. M. Bondarkova,

N. Yu. Polishchuk,

Ju. A. Popovich,

R. S. Lesnyh,

L. N. Prystupa,

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

Medical Institute of SSU, Sanatorna str., 31, Sumy, Ukraine, 40000;

Sumy Regional Clinical Hospital, Troitska str., 48, Sumy, Ukraine, 40022

CLUSTERING OF PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA WITH REGARD TO THE GENOTYPES FOR BC11 POLYMORPHISM IN THE GLUCOCORTICOID RECEPTOR GENE

Phenotyping of patients with bronchial asthma (BA) allows providing individual approach to diagnosis and treatment of such patients.

Phenotype-specific approach to BA patients is extremely important, because it insures not only timely and correct diagnosis, but also correct background therapy.

It is well-known that BA is a heterogenetic and multifactorial disease, which results from many external and internal factors, and it is the combination of the mentioned factors that determine a particular BA phenotype.

Thus, the aim of our study was to perform a cluster analysis in patients with adult-onset bronchial asthma with regard to Bcl1 polymorphism in the glucocorticoid receptor gene.

Materials and methods. We examined 187 patients with persistent BA, who were undergoing hospital treatment in pulmonary departments at Sumy Regional Clinical Hospital; the patients had all appropriate clinical, laboratory and instrumental examinations according to the GINA recommendations.

Bcl1 polymorphism was identified using polymerase chain reaction with subsequent analysis of restriction fragment length polymorphism by method of Fleury I. et al. with modifications.

Statistical analysis was performed using SPSS–21 Statistical program; clustering of patients was conducted by means of hierarchical cluster analysis in the same program.

Results. The first cluster (n = 69) predominantly consisted of women (71 %) having partial or poor BA control, aged 40 to 59, with adult-onset type of asthma; mainly with normal body mass; burdened allergological history; high blood levels of eosinophiles and IgE; decreased FEV₁ (within 60 to 80 %); long-term use of systemic glucocorticosteroids in the setting of background therapy with medium and high doses of inhaled corticosteroids and long-acting beta 2-agonists; and with C/G genotype of Bcl1 GR gene polymorphism in 68.1 % of patients.

The second cluster (n = 31) included 67.7 % of women aged 39 to 62, with increased body mass index (BMI): 74.2 % of subjects had obesity, 25.8 % – had overweight, of which 100 % had increased waist-to-hip ratio (WHR); with increased levels of cholesterol and low density lipoproteins; normal level of eosinophiles; decreased FEV₁ (within up to 60 %); severe uncontrolled course of disease in the setting of background therapy with inhaled corticosteroids, long-acting beta 2-agonists and systemic glucocorticosteroids; with frequent exacerbations; and with G/G genotype of Bcl1 GR gene polymorphism in 74.2 % of patients.

The third cluster (n = 87) predominantly contained men with an early BA onset, having well-controlled or partially controlled BA course; with

no genetic factor in past medical history; with healthy weight and WHR; normal FEV₁ (over 80 %) and normal laboratory parameters; 36.8 % of subjects having C/G genotype and 40.3 % – C/C genotype of Bcl1 polymorphism.

Conclusions. Cluster analysis of adult patients with adult-onset of BA with regard to the genotypes of Bcl1 polymorphism demonstrated 3 different BA subphenotypes that differed from each other in sex, BA course and control, values of respiratory function, BMI and inflammatory markers.

Keywords: bronchial asthma, cluster analysis, phenotypes, obesity, Bcl1 polymorphism.

Corresponding author: vladys_dytko@ukr.net

Резюме

В. В. Кмита,
А. М. Бондаркова,
Н. Ю. Поліщук,
Ю. А. Попович,
Р. С. Лісних,
Л. Н. Приступа,

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

медичний інститут СумДУ,
вул. Санаторна, 31, м. Суми,
Україна, 40000;

КУ СОР «Сумська обласна
клінічна лікарня», вул. Троїцька,
48, м. Суми, Україна, 40022

КЛАСТЕРИЗАЦІЯ ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ ІЗ УРАХУВАННЯМ ГЕНОТИПІВ ЗА ВСІІ ПОЛІМОРФІЗМОМ ГЕНА ГЛЮКОКОРТИКОЇДНОГО РЕЦЕПТОРА

Актуальність: Визначення фенотипів бронхіальної астми (БА) має важливе значення для вчасної діагностики та підбору базисної терапії серед даної когорти пацієнтів. Диференційований індивідуальний підхід до кожного пацієнта із БА дозволить покращити її контроль та є фінансово обґрунтованим.

Мета: проведення кластерного аналізу хворих на БА із її початком у дорослому віці, враховуючи Bcl1 поліморфізм гена глюкокортикоїдного рецептора (ГР).

Матеріали та методи. Обстежено 187 хворих на персистуючу БА. Пацієнтам проводились всі необхідні клінічні, лабораторні та інструментальні методи обстеження згідно критеріїв дослідження. Статистична обробка результатів проводилась за допомогою програми SPSS 21.

Результати. Перший кластер (n = 69) склали переважно жінки (71 %), із початком захворювання у ранньому дорослому віці, переважно із нормальною масою тіла, обтяженим алергічним анамнезом, підвищеним рівнем еозинофілів крові та IgE, зниженням ОФВ₁ та тривалим використанням системних глюкокортикоїдів (сГК), із C/G генотипом за Bcl1 поліморфізмом у 68,1 % пацієнтів. Другий кластер (n = 31), з яких 67,7 % - жінки, з підвищеним індексом маси тіла (ІМТ) та коефіцієнтом централізації жиру (КЦЖ), нормальним рівнем еозинофілів, зниженням ОФВ₁ та неконтрольованим перебігом на фоні лікування інгаляційними глюкокортикоїдами (іГК) та сГК, G/G генотипом за Bcl1 поліморфізмом гена ГР у 74,2 % пацієнтів. Третій кластер (n = 87), склали переважно чоловіки із початком БА у ранньому молодому віці, переважно контрольованим перебігом БА, нормальною масою тіла (НМТ), у 36,8 % пацієнтів – C/G, а у 40,3 % – C/C генотипи за Bcl1 поліморфізмом.

Висновки. Кластерний аналіз дорослих пацієнтів із початком БА у дорослому віці продемонстрував наявність трьох субфенотипів БА, що відзначались статевими відмінностями, перебігом та рівнем контролю БА, показниками ФЗД, ІМТ та запальними маркерами. Розмежування даних субфенотипів дозволить індивідуалізувати підхід до діагностики та лікування БА у майбутньому.

Ключові слова: бронхіальна астма, кластерний аналіз, фенотипи, ожиріння, Bcl1 поліморфізм.

Резюме

**В. В. Кмита,
А. М. Бондаркова,
Н. Ю. Полищук,
Ю. А. Попович,
Р. С. Лесных,
Л. Н. Приступа,**

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

медицинский институт СумГУ, ул. Санаторная, 31, г. Сумы, Украина, 40000;

КУ СОР «Сумская областная клиническая больница», ул. Троицкая, 48, г. Сумы, Украина, 40022

КЛАСТЕРИЗАЦИЯ БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ С УЧЁТОМ ГЕНОТИПОВ VCL1 ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА ГЛЮКОКОРТИКОИДНОГО РЕЦЕПТОРА

Актуальность: Определение фенотипов бронхиальной астмы (БА) имеет важное значение для своевременной диагностики и подбора базисной терапии среди данной когорты пациентов. Дифференцированный индивидуальный подход к каждому пациенту с БА позволит улучшить ее контроль и является финансово обоснованным.

Цель: проведение кластерного анализа больных БА с ее началом во взрослом возрасте, учитывая Vcl1 полиморфизм гена глюкокортикоидного рецептора (ГР).

Материалы и методы. Обследовано 187 больных персистирующей БА. Пациентам проводились все необходимые клинические, лабораторные и инструментальные методы обследования согласно критериям исследования. Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программы SPSS 21.

Результаты. Первый кластер (n = 69) составили преимущественно женщины (71 %), с началом заболевания в раннем взрослом возрасте, преимущественно с нормальной массой тела, отягощенным аллергическим анамнезом, повышенным уровнем эозинофилов крови и IgE, снижением ОФВ1 и длительным использованием системных глюкокортикоидов (сГК), с C/G генотипом по Vcl1 полиморфизмом у 68,1 % пациентов. Второй кластер (n = 31), из которых 67,7 % – женщины, с повышенным индексом массы тела (ИМТ) и коэффициентом централизации жира (КЦЖ), нормальным уровнем эозинофилов, снижением ОФВ1 и неконтролируемым течением на фоне лечения ингаляционными ГКС (иГК) и сГК, G/G генотипом по Vcl1 полиморфизму гена ГР в 74,2 % пациентов. Третий кластер (n = 87), составили преимущественно мужчины с началом БА в раннем молодом возрасте, преимущественно контролируемым течением БА, нормальной массой тела (НМТ), в 36,8 % пациентов – C/G, а в 40,3 % – C/C генотипы по Vcl1 полиморфизму.

Выводы. Кластерный анализ взрослых пациентов с началом БА во взрослом возрасте продемонстрировал наличие трех субфенотипов БА, которые отмечались половыми различиями, уровнем контроля БА, показателями ФВД, ИМТ и воспалительными маркерами. Разграничение данных субфенотипов позволит индивидуализировать подход к диагностике и лечению БА в будущем.

Ключевые слова: бронхиальная астма, кластерный анализ, фенотип, ожирение, Vcl1 полиморфизм.

Автор, відповідальний за листування: vlady_dytko@ukr.net

Вступ

Бронхіальна астма (БА) – є одним із найпоширеніших хронічних і мультифакторних захворювань легень, що розвивається на фоні генетичних змін та впливу факторів навколишнього середовища, а також характеризується гетерогенністю клінічних форм і варіабельністю

перебігу [1]. Проявами гетерогенності БА є різні ступені вираженості бронхіальної обструкції, різна частота загострень, варіабельна відповідь на бронходилататори і препарати для тривалого контролю, зокрема на інгаляційні глюкокортикоїди (іГК) та системні (сГК) [2].

На сьогодні, БА є найбільш дискусійною і складною проблемою у пульмонології. Це зумовлено не лише зростанням захворюваності та її поширеності, а й раннім дебютом патології, її багатофакторністю, пізнім встановленням діагнозу, прогресуванням тяжких клінічних проявів захворювання, які сприяють погіршенню якості життя, інвалідизації та іншим несприятливим наслідкам як у дітей, так і серед дорослого населення [3, 4, 5, 6, 7]. Згідно даних ВООЗ, серед 15 мільйонів пацієнтів у світі, що є інвалідами, 1 % становлять хворі на БА [8].

Сучасне ведення БА потребує детального аналізу чинників, які є відповідальними за прогресування захворювання, розвиток загострень, а також за підбір терапії БА з урахуванням клінічних і біологічних фенотипів хвороби [1].

У теперішній час привертають увагу спроби фенотипувати та генотипувати на окремі групи хворих на БА. Метою є виділення основних фенотипів БА на підставі різних клінічних характеристик та генетичних маркерів для розуміння патофізіологічних основ хвороби та оптимізації лікувальних заходів [9, 10]. Фенотипування хворих на БА дозволяє індивідуалізувати підхід у діагностиці та лікуванні таких хворих. Диференційований підхід до хворих із БА за фенотипами, є надзвичайно важливим, адже допомагає не лише вчасно встановити вірний діагноз, але і правильно розпочати базисне лікування. Фенотипування БА відбувається за такими клінічними характеристиками як вік, стать, індекс маси тіла (ІМТ), коефіцієнт централізації жиру (КЦЖ), тривалість захворювання, тощо; патоморфологічними ознаками запалення у харкотинні чи бронхоскопічному матеріалі (рівень еозинофілів, нейтрофілів та ін.), відповіддю на лікування [11, 12].

Глюкокортикоїди (ГК) – найбільш ефективні протизапальні засоби, що широко застосовуються при БА. Дані препарати мають виражену протизапальну, десенсибілізуючу дію, зменшують секреторну активність бронхіальних залоз і покращують мукоциліарний транспорт. Механізми дії ГК при БА включають їх дію на клітинний транспорт (спрямовані на зменшення вмісту еозинофілів, базофілів, лімфоцитів, моноцитів в крові), порушення хемотаксису, зниження синтезу медіаторів і їх вивільнення, збільшення активності β -адренорецепторів і зниження проникності судинної стінки.

ГК дифундують через клітинні мембрани в цитоплазму та реалізують свої ефекти за допо-

могою зв'язування із специфічним цитоплазматичним ГР, який потім переноситься в ядро, зв'язується із специфічним сайтом ДНК та підсилює процеси транскрипції мРНК кодованої геном. На рибосомах транслюється мРНК, що призводить до синтезу білків-ферментів. Рецептори до ГК є практично у всіх тканинах [13].

ГР є досить функціонально варіабельним, і це може порушувати відповідь на терапію ГК, а також спричиняти побічні ефекти. Таким чином, ідентифікація різних варіантів гена ГР може допомогти в оцінці його ролі в розвитку та перебігу БА [14].

Ген ГР (Bcl1) розташований на довгому плечі хромосоми 5 (5q31) [15], має розміри ~80 kb і складається з 9 екзонів, які кодують три структурних і функціональних домена: структурний N-термінальний домен, що відповідає за функцію трансактивації; центральний домен, що зв'язується з ДНК елементів глюкокортикоїдної регуляції; і C-термінальний домен, що зв'язує ліганд [16]. На сьогодні встановлено асоціації Bcl1 поліморфізму із активністю гіпоталамо-гіпофізарно-наднирикової системи, БА, підвищенням ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), тригліцеридів, із змінами ІМТ, підвищенням КЦЖ, інсулінорезистентністю, артеріальною гіпертензією, ревматоїдним артритом [17].

За даними літератури спроби поєднати усі основні критерії фенотипування (клінічні: вік, початок хвороби, стать, наявність чи відсутність ожиріння; патофізіологічні: еозинофільне, нейтрофільне низькоінтенсивне імунне запалення; характер відповіді на лікування: достатня резистентність до терапії) в одній класифікації поки що не успішні. Найчастіше виділяють такі фенотипи БА: еозинофільна, нейтрофільна, БА з пізнім початком, аспіринчутлива, БА з ожирінням.

Більш детальна характеристика представлена W. С. Мооге та співавторами (2010), які провели кластерний аналіз результатів обстеження та лікування 726 дорослих хворих на БА та сформували 5 кластерів [18]. За їх даними, унікальним виявився кластер з 59 (8 %) осіб, який об'єднав переважно жінок віком 34–68 років (середній вік – 50 років) з ожирінням. БА переважно неатопічного характеру, з пізнім початком, що характеризувалася помірним зменшенням пікової об'ємної швидкості (ПОШ) та частим використанням іГК чи сГК для лікування загострень. сГК отримували 17 % таких хворих, і лише в 64 % із них після лікування вдалося досягти норми пікової швидкості видиху за до-

помогою трьох або більше медикаментів, одним з яких був ІГК у високих дозах [19].

У дослідженнях М. Amelink та ін. описано 3 кластери, які були виділеними за допомогою неієрархічного кластерного аналізу (K-means). Перший кластер склали пацієнти з тяжким еозинофільним запаленням. Другий кластер склали переважно жінки з ожирінням, з низьким рівнем еозинофілів в крові, частими симптомами. Третій кластер характеризувався низьким рівнем маркерів запалення, добрим контролем БА [20].

Кластерний аналіз видається більш досконалим видом виявлення фенотипу захворювання, тому що має багатогранну статистичну структуру, що розбиває сукупність об'єктів на однорідні групи та надає змогу їх більш детально класифікувати [21, 22].

Метою нашої роботи було проведення кластерного аналізу хворих на БА із її початком у дорослому віці із урахуванням Bcl1 поліморфізму гена ГР.

Матеріали та методи

Обстежено 187 хворих на персистуючу БА, що перебували на стаціонарному лікуванні у пульмонологічному відділенні КЗ СОР Сумської обласної клінічної лікарні. Пацієнтам проводились всі необхідні клінічні, лабораторні та інструментальні методи дослідження згідно діючого наказу МОЗ України №868 від 08.10.2013 року та рекомендацій GINA. Рівень інтерлейкіну-6 у сироватці крові визначали методом твердофазового імуноферментного аналізу на апараті „Stat Fax 303 Plus” (США) із використанням набору „ІФА- інтерлейкін-6” виробництва „УкрмедДон” (Україна). Вміст IgE визначали методом імуноферментного аналізу з застосуванням моноклональних антитіл (ООО НПО «Альт», Росія). Визначення Bcl1 поліморфізму проводилось за допомогою полімеразної ланцюгової реакції з наступним аналізом довжини рестрикційних фрагментів за методикою Fleury I. et. al. із модифікаціями. Статистичну обробку результатів проводили за допомогою програми SPSS 21 statistica. Ми вираховували середні значення та стандартні відхилення даних. Для порівняння груп відповідно до умов використання застосовували t-критерій Ст'юдента, критерій хі-квадрат. Критичним рівнем значущості приймали $p < 0,05$. Кластеризацію пацієнтів здійснювали за допомогою ієрархічного кластерного аналізу у вищезгаданій програмі з використанням в якості критеріїв таких параметрів, як генетич-

ний фактор, вік, стать, ІМТ, КЦЖ, вміст ІЛ-6 та IgE, тривалість захворювання, кількість еозинофілів та нейтрофілів, вміст холестерину, В-ЛП, ЛПНЩ, контроль БА, а також обсягу лікування (іГК, сГК, В2-агоністами тривалої та короткої дії). Для ієрархічної кластеризації використали метод злиття, де для об'єднання використали спосіб міжгрупових зв'язувань.

Результати дослідження

Кластеризація хворих на БА дозволила виділити 3 субфенотипи.

Кластер 1 (n = 69): Алергічна бронхіальна астма

Практично третина всіх пацієнтів склали перший кластер, це були переважно жінки (71 %), середнього віку ($46 \pm 1,2$ років), із початком БА у ранньому молодому віці, з переважно обтяженим алергологічним анамнезом (81,7 %). Виявлено підвищення рівня еозинофілів у 76,8 % та IgE. У 88,4 % пацієнтів відмічалось зниження рівня ОФВ₁ у межах від 60 % до 80 % із середнім значенням ($65,1 \pm 0,72$ %). Лікування пацієнтів даного кластеру переважно складалось із двох або більше контролюючих базисних медикаментів (середні або високі дози іГК у комбінації з бета2-агоністами тривалої дії (БАТД) із додаванням сГК – для зменшення кількості денних та нічних симптомів та загострень). Більшість пацієнтів даного кластеру були гетерозиготами за Bcl1 поліморфізмом гену ГР (рис.1).

Кластер 2 (n = 31): Пізня БА з ожирінням

Даний кластер включав найменшу кількість пацієнтів, його склали переважно жінки (67,7 %), віком від 40 до 60 років ($51 \pm 1,8$ р. – середній вік хворих), із підвищеним ІМТ ($32,8 \pm 0,9$ кг/м²). Спостерігалось ожиріння у 74,3 % пацієнтів, а зайва маса тіла (ЗМТ) – у 25,8 %. КЦЖ був підвищений у всіх пацієнтів даного кластеру. У більшості пацієнтів відмічалось підвищення рівня холестерину (77,4 %), В-ЛП (93,5 %) та ЛПНЩ (87,1 %). Прослідковувалось підвищення рівня нейтрофілів у 71 % пацієнтів, а рівень еозинофілів був у межах норми у 69,1 % пацієнтів. У всіх пацієнтів відмічалось зниження рівня ОФВ₁ нижче 60 % з середнім значенням ($47 \pm 0,9$ %). Даний кластер включав пацієнтів із частими загостреннями та тяжким неконтрольованим перебігом на фоні базисного лікування іГК, бета2-агоністами тривалої дії та сГК. Більшість пацієнтів (74,2 %) були гомозиготами за мінорним алелем за Bcl1 поліморфізмом гена ГР (рис.1).

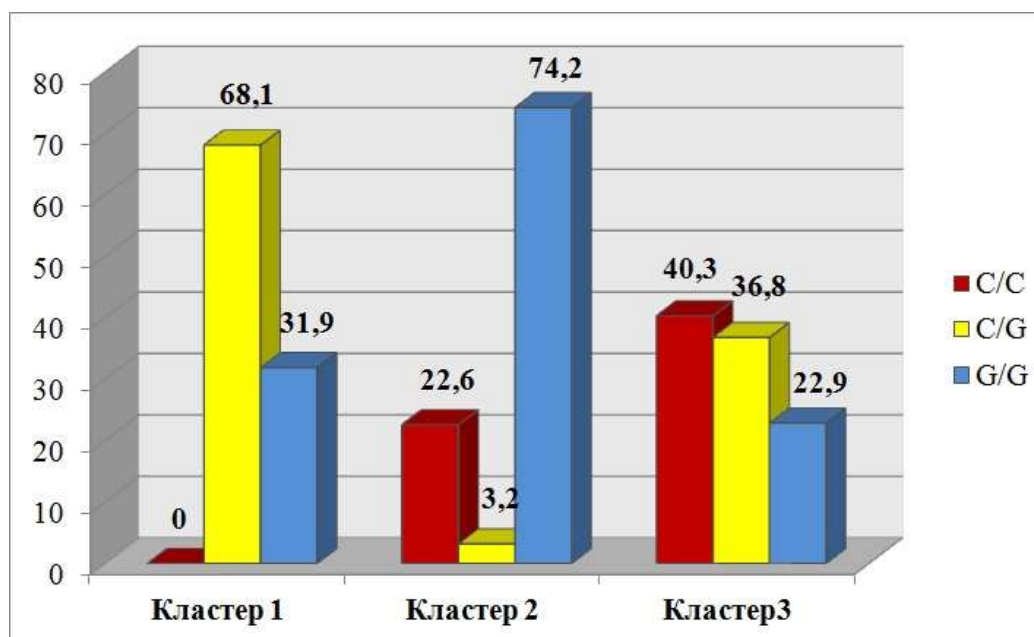


Рисунок 1 – Частота генотипів досліджуваного Bcl1 поліморфізму гена глюкокортикоїдного рецептора

Третій кластер (n = 87): Неалергічна БА

Третій кластер складався переважно із чоловіків (78 %), з початком БА у ранньому молодому віці. У 89,7 % пацієнтів був відсутній спадковий фактор. Більшість (67,8 %) пацієнтів мали НМТ ($21,4 \pm 0,4$ кг/м²), та КЦЖ – у 74,7 %. У даному кластері лабораторні показники, а саме: кількість еозинофілів (87,4 %) та кількість нейтрофілів (74,7 %) були у межах норми. У 36,5 % пацієнтів відмічалось нормальне ОФВ₁, а у 53,2 % пацієнтів – рівень ОФВ₁ був у межах від 60 % до 80 %. У даному кластері 36,8 % пацієнтів були гетерозиготами за Bcl1 поліморфізмом гену ГР, а 40,3 % – гомозиготами за основним алелем (рис.1).

Більш детальна клінічна та лабораторна характеристика кожного кластеру наведена у табл.1 та 2, а середні значення кількісних ознак кожного кластеру наведено у табл. 3.

Обговорення результатів

БА, може розглядатися як клінічний синдром, що характеризується варіабельністю експресії захворювання та тяжкістю перебігу. На даному етапі, лікування БА базується на використанні покрокового призначення базисних та контролюючих медикаментів відповідно до тяжкості перебігу захворювання. Цей традиційний підхід не дозволяє персоніфікувати підхід до пацієнтів і не враховує фенотипових характери-

стик цього гетерогенного захворювання, що може бути надзвичайно важливим аспектом у лікуванні пацієнтів із тяжким перебігом БА або резистентними формами захворювання.

В основному ідентифікація субфенотипів БА у проведених дослідженнях здійснювались 2-ма шляхами:

1. Базуючись на фенотипових клінічних характеристиках пацієнтів
2. Шляхом вивчення патобіологічних відмінностей у харкотинні або бронхоскопічних зразках.

Більш детальна характеристика представлена W. С. Мооре та співавторами (2010), які провели кластерний аналіз результатів обстеження та лікування 726 дорослих хворих на БА та сформували 5 кластерів [18]. За їх даними, унікальним виявився кластер з 59 (8 %) осіб, який об'єднав переважно жінок віком 34–68 років (середній вік – 50 років) з ожирінням. БА переважно неатопічного характеру, з пізнім початком, що характеризувалася помірним зменшенням пікової об'ємної швидкості (ПОШ) та частим використанням ІГК чи СГК для лікування загострень. СГК отримували 17 % таких хворих, і лише в 64 % із них після лікування вдалося досягти норми пікової швидкості видиху за допомогою трьох або більше медикаментів, одним з яких був ІГК у високих дозах [19].

Таблиця 1 – Клінічна характеристика трьох субфенотипів БА

Показники	Кластер 1 (n = 69)	Кластер 2 (n = 31)	Кластер 3 (n = 87)	P-Value
Генетичний фактор, %				< 0,01
Наявний	81,25 (56)	67,7 (21)	10,3 (9)	
Відсутній	18,8 (13)	32,3 (10)	89,7 (78)	
Вік, %				< 0,05
25–44 років	20,3 (14)	9,7 (3)	35,6 (31)	
44–60 років	72,5 (50)	77,4 (24)	57,5 (50)	
60–75 років	7,2 (5)	12,9 (4)	6,9 (6)	
Стать, %				< 0,01
Жіноча	71 (49)	67,7 (21)	21,8 (19)	
Чоловіча	29 (20)	32,3 (10)	78,2 (68)	
ІМТ, %				< 0,01
НМТ	55 (38)	0 (0)	67,8 (59)	
ЗМТ	11,6 (8)	25,8 (8)	17,2 (15)	
Ожиріння	33,4 (23)	74,2 (23)	15 (13)	
КЦЖ, %				< 0,01
у нормі	55 (38)	0 (0)	74,7 (65)	
Підвищений	45 (31)	100 (31)	25,3 (22)	
Тривалість захворювання, %				< 0,01
< 10 років	29 (20)	0 (0)	62 (54)	
10–20 років	39 (27)	6,5 (2)	23 (20)	
> 20 років	32 (22)	93,5 (29)	15 (13)	
Тривалість використання ГКС, %				< 0,01
не приймає	1,5 (1)	0 (0)	10,3 (9)	
< 5 років	59,4 (41)	3,2 (1)	78,2 (68)	
5–10 років	34,8 (24)	9,7 (3)	6,9 (6)	
> 10 років	4,3 (3)	87,1 (27)	4,6 (4)	
Контроль БА, %				< 0,01
контрольована	0 (0)	0 (0)	22,9 (20)	
частково контрольована	92,8 (64)	0 (0)	73,6 (64)	
не контрольована	7,2 (5)	100 (31)	3,5 (3)	
Рівень ОФВ1, %				< 0,01
> 80 %	0 (0)	0 (0)	36,8 (32)	
60–80 %	88,4 (61)	0 (0)	52,9 (46)	
< 60 %	11,6 (8)	100 (31)	10,3 (9)	

Примітка: n – кількість пацієнтів

У дослідженнях М. Amelink та ін. описано 3 кластери, які були виділеними за допомогою неієрархічного кластерного аналізу (K-means). Перший кластер склали пацієнти з тяжким еозинофільним запаленням. Другий кластер склали переважно жінки з ожирінням, з низьким рівнем еозинофілів в крові, частими симптомами. Третій кластер характеризувався низьким

рівнем маркерів запалення, добрим контролем БА [20].

Кластерний аналіз видається більш досконалим видом виявлення фенотипу захворювання, тому що має багатогранну статистичну структуру, що розбиває сукупність об'єктів на однорідні групи та надає змогу їх більш детально класифікувати [21, 22].

Таблиця 2 – Лабораторна характеристика трьох субфенотипів БА

Рівень ІЛ-6, %				> 0,05
0–39 пг/мл	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
40–79 пг/мл	53,6 (37)	0 (0)	93,1 (81)	
79–200 пг/мл	46,4 (32)	100 (31)	6,9 (6)	
Рівень IgE, %				> 0,05
< 25 МО/мл	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
26–200 МО/мл	52,2 (36)	0 (0)	89,7 (78)	
> 200 МО/мл	47,8 (33)	100 (31)	10,3 (9)	
Кількість еозинофілів, %				< 0,01
у нормі	23,2 (16)	67,7 (21)	87,4 (76)	
Підвищена	76,8 (53)	32,3 (10)	12,6 (11)	
Кількість нейтрофілів, %				< 0,01
у нормі	62,3 (43)	29 (9)	74,7 (65)	
Підвищена	37,7 (26)	71 (22)	25,3 (22)	
Рівень холестерину, %				< 0,05
у нормі	45 (31)	22,6 (7)	54 (47)	
Підвищений	55 (38)	77,4 (24)	46 (40)	
Рівень В-ЛП, %				< 0,01
у нормі	27,5 (19)	6,5 (2)	37,9 (33)	
Підвищений	72,5 (50)	93,5 (29)	62,1 (54)	
Рівень ЛПНЩ, %				< 0,01
у нормі	45 (31)	12,9 (4)	54 (47)	
Підвищений	55 (38)	87,1 (27)	46 (40)	

Примітка: n – кількість пацієнтів

Більшість досліджень присвячених вивченню клінічних фенотипів БА, підтверджували диференціювання кластерів на основі наявності атонії та вікових аспектах [23, 24, 25].

Деякі дослідження продемонстрували еозинофільний та не еозинофільний тип запалення [26, 27], як основу для фенотипування та пода-

льшого керівництва для лікування БА. Визначення рівня еозинофілів у харкотинні є корисним методом для менеджменту глюкокортикоїдної терапії, але проведення такого клінічного тесту інколи буває дуже складним на практиці, враховуючи до уваги контингент пацієнтів [28].

Таблиця 3 – Середні значення кількісних ознак кожного кластеру

Показники	Кластер 1	Кластер 2	Кластер 3
Вік хворого, роки	46 ± 1,2	51 ± 1,8	43 ± 1,2
ІМТ, кг/м²	23,2 ± 0,7	32,8 ± 0,9	21,4 ± 0,4
Нейтрофіли, %	65 ± 1,4	80 ± 1,7	63 ± 1,5
Еозинофіли, %	8 ± 0,7	5 ± 1,2	3,9 ± 0,4
ІЛ-6, пг/мл	94 ± 5,4	133 ± 5,7	60 ± 2,3
IgE, МО/мл	1278 ± 157	2688 ± 109	410 ± 87,8
Тривалість захворювання, роки	15 ± 0,5	29 ± 1,6	7 ± 0,8
Тривалість використання ГКС, роки	5 ± 0,4	17 ± 1,5	3 ± 0,3
ОФВ1, %	65 ± 0,7	47 ± 0,9	74 ± 0,9

Вимірювання FeNO у видихуваному повітрі може бути корисним біомаркером для прогнозування загострення БА або наявного активного запалення у дихальних шляхах, але даний метод ще не доступний у рутинній практиці лікарів та має свої обмеження [29].

Тобто на даному етапі, продовжуючи активний пошук специфічних біомаркерів, котрі б дозволяли якомога досконаліше охарактеризувати фенотипи БА, що у свою чергу дозволить

Висновки

Кластерний аналіз дорослих пацієнтів із початком БА у дорослому віці продемонстрував наявність трьох субфенотипів БА: алергічна БА (n = 69); пізня БА з ожирінням (n = 31); неалергічна БА (n = 87). Дані кластери визначались статевими відмінностями,

Перспективи подальших досліджень

Розмежування даних субфенотипів дозволить індивідуалізувати підхід до діагностики та лікування БА у майбутньому та

розробити конкретні алгоритмічні підходи лікування БА.

У нашому дослідженні проведено кластеризування 187 хворих на БА, використовуючи базові клінічні, лабораторні та інструментальні методи обстеження пацієнтів, доступним у рутинній практиці лікаря-пульмонолога.

На основі отриманих результатів отримано 3 основні кластери, що відповідають основним субфенотипам БА, за літературними даними.

перебігом та контролем БА, показниками ФЗД, ІМТ, запальними маркерами, а також генетичним фактором. Кластер 1 відзначився наявністю генотипу CG у 68,1 % пацієнтів, Кластер 2 – наявністю генотипу GG у 74,2 % пацієнтів, Кластер 3 – наявністю генотипу CC у 40,3 % пацієнтів.

потребує подальшого вивчення із збільшенням кількості пацієнтів та обсягу лабораторних обстежень.

References (список літератури)

1. Yaroshuk LB [Mozhlyvosti prognozuvannya ta faktory ryzyku tyazhkoogo perebigu bronxialnoyi astmy u ditej]. *Astma ta alergiya*. 2015;2:47–52
2. Tolox OS, Rudny`cz`ka ND, Chulovs`ka UB. [Geterogennist bronxialnoyi astmy ta vybir terapevtychnoyi taktyky]. *Klinichna imunologiya. Alergologiya. Infektologiya*. 2015;7:17–26.
3. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline: Exercise-induced Bronchoconstriction. *Am. J. resp. crit. care med*. 2013;187:1016–1017.
4. Small I. Practical approach to managing exercise-induced asthma in children and adult. *Primary care Resp. J*. 2013;22 (1):126–129.
5. Weiler JM. Pathogenesis, prevalence, diagnosis, and management of exercise-induced bronchoconstriction: a practice parameter. *Annals of allergy, asthma & immunology*. 2010;105: 47.
6. Besh LV. [Bronxialna astma ta infekciya: chy isnuye zvyazok mizh nymy]. *Zdorov'ya Ukrainy*. 2010;3:28.
7. Perceva TO, Nud`ga NP. [Tolerantnist` do fizychnyx navantazhen u xvoryx na bronxialnu astmu z pidvyshhenoyu masoyu tila ta ozhyrinnyam]. *Astma ta Alergiya*. 2010;34:13–17.
8. From the Global Strategy for Asthma Management and Prevention (GINA 2015). <http://www.ginasthma.org/>. Accessed 21 Mar 2016.
9. Ducharme, FM. Steroid responsiveness and wheezing phenotypes. *Paediatr. Respir. Rev*. 2011;12:170–176.
10. Weatherall MM. Distinct clinical phenotypes of airways disease defined by cluster analysis. *Eur. Respir. J*. 2009;34:812–818.
11. Boulet LP. Asthma-related comorbidities. *Expert Rev. Respir. Med*. 2011;5:377–393.
12. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2010;181:315–323
13. Orlovskyj MA. [Allelnyj polymorfizm receptora glyukokortykoydnyx gormonov NR3C1 (GR): ot molekulyarnoj byologyy k klynyke]. *Biopolymers and Cell*. 2012; 28(5): 338–351.
14. Fleury I, Patrick Beaulieu P, Primeau M. et al. Characterization of the BclI Polymorphism in the Glucocorticoid Receptor Gene. *Clin. Chem*. 2003;49(9):1528–1531.



15. Encio IJ, DeteraWadleigh S.D. The genomic structure of the human glucocorticoid receptor. *J. Biol. Chem.*1991;266:7182–7188.
16. Zhdanova MV. Vyvchennya BclI polimorfizmu gena glyukokortykoyidnogo receptora u ditej z bronxialnoyu astmoyu. *Pediatrychna farmakologiya.* 2006;2:61–63.
17. Prystupa LN, Kmyta VV, Savchenko OV. [Bcl1 polimorfizm gena glyukokortykoyidnogo receptora: asociaciyi z antropometrychnymy ta metabolichnymy pokaznykamy]. *J. Clin. Exp. Med. Res.* 2013;1(2):121–130.
18. Radchenko OM. [Fenotypuvannya bronxialnoyi astmy: znachennya dlya klinichnoyi praktyky] *Astma ta alergia.* 2012;4:46–50.
19. Perceva TA, Nud'ga NP. [Astma ta ozhyrinnya: Yakij zvyazok?] / T. A. Perceva, N. P. Nud'ga. *Ukr. pul'monolog. zhurn.* 2011;1:61–64.
20. Amelink M, de Nijs SB, de Groot JC, van Tilburg PM et al. Three phenotypes of adult-onset asthma. *Allergy.* 2013;68:674–680.
21. Radchenko OM, Slaba OR. [Fenotyp bronxialnoyi astmy z ozhyrinnyam]. *Astma ta alergia.* 2014;2:19–21
22. Nenasheva NM.[Fenotypy bronxialnoyi astmy ta vybir terapiyi]. *Praktychna pulmonologiya.* 2014;2:2–11.
23. Fitzpatrick AM, Gaston BM, Erzurum SC, Teague WG. for the National Institutes of Health/National Heart, Lung, and Blood Institute Severe Asthma Research Program. Features of severe asthma in school age children: atopy and increased exhaled nitric oxide. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;118:1218–1225.
24. Panhuysen CIM, Vonk JM, Koeter GH, Schouten JP, Bleecker ER, Postma DS. Adult patients may outgrow their asthma: a 25 year follow-up study. *Am J Respir Crit Care Med.*1997;155:1267–1272.
25. Jenkins HA, Cherniack R, Szeffler SJ, Covar R, Gelfand EW, Spahn JD. A comparison of the clinical characteristics of children and adults with severe asthma. *Chest* 2003;124:1318–1324.
26. Miranda C, Busacker A, Balzar S, Trudeau J, Wenzel SE. Distinguishing severe asthma phenotypes: role of age of onset and eosinophilic inflammation. *J Allergy Clin Immunol.*2004;113:101–108.
27. Wenzel SE, Schwartz LB, Langmack EL, Halliday JL, Trudeau J, Gibbs RL, Chu HW. Evidence that severe asthma can be divided pathologically into two inflammatory subtypes with distinct physiologic and clinical characteristics. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1001–1008.
28. Green RH, Brightling CE, McKenna S, Hargadon B, Parker D, Bradding P, Wardlaw AJ, Pavord ID. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomized controlled trial. *Lancet.* 2002;360:1715–1721.
29. Wedes S, Khatri S, Zhang R, W Wu, Comhair SAA, Wenzel SE, Teague WG, Israel E, Erzurum SC, Hazen SL. Noninvasive markers of airway inflammation in asthma. *Clin Translational Sci*2009;2:112–117.
30. Nasledov A. SPSS 19: profesionalnyj statystychnyj analiz danyx. – Spb.: Piter, 2011. – 400 s.

(received 29.08.2017, published online 29.09.2017)

(одержано 29.08.2017, опубліковано 29.09.2017)



Abstract

S. I. Smiyan,

L. V. Dankiv,

*Ternopil State Medical University
named after I. Ya. Gorbachevsky of
Ministry of Health of Ukraine*

**EVALUATION OF THERAPY EFFICACY IN PATIENTS WITH
RHEUMATOID ARTRITIS ACCOMPANIED BY NON-
ALCOHOLIC STEATOHEPATITIS**

Patients with rheumatoid arthritis (RA) have intrinsic damage to the hepatobiliary system. In the presence of liver steatosis, favorable conditions for the development of obesity and dyslipidemia are created. Therefore, the development of pathogenetically-based treatment of patients with RA in combination with non-alcoholic steatohepatitis (NASH) is relevant.

Purpose of the study. To study the effect of standard and modified therapy in patients with RA, including the inclusion of essential phospholipids and L-glutathione in the treatment of patients, changes in clinical manifestations and morphological and functional disorders of the liver in patients with RA in combination with NASH.

Materials and Methods. 123 patients with RA were examined, which were divided into 2 groups: patients without liver damage – 65 persons (control group) and liver deficiency – 58 persons (group I). Patients in the number of 58 (47.15 %) persons with concomitant NASH, which in turn were divided into two subgroups. The group I B consisted of patients in the amount ($n = 35$ (60.34 %)), which besides the standard one received modified therapy with essential phospholipids and L-glutathione for 1 month. The study of the effectiveness of treatment was based on the study of the dynamics of clinical manifestations, data objective and laboratory and instrumental methods of examination.

Results. In the analysis of the dynamics of arthralgic status in the visual analogue pain scale (VAS), after the treatment in control group and in subgroups IA and I B, a significant reduction of pain sensation was noted. The dynamics of reduction of manifestations of pain, dyspepsia, asthenic syndromes, in a bijective examination, it was stated that the decrease in liver size in patients of the I B subgroup after treatment. Regarding the complaints and symptoms that showed liver damage in patients with rheumatoid arthritis in the control group, the absence of both pain and dyspeptic syndromes was noted. When conducting an analysis of the hardness of the hepatic parenchyma by the method of elastography of the shift wave, there is a significant ($p < 0.05$) decrease in liver hardness in patients of the I B subgroup, which in the treatment of modified therapy was used. Significant decrease in the level of ALT, AST, GGT, ALP, total bilirubin and the increase in total protein after treatment among individuals and in subgroup compared with the I A subgroup and control group of patients. The conducted analysis of the dynamics of the lipid profile of the blood after treatment indicates a significant ($p < 0.05$) decrease in its plasma concentration in the blood of subjects of subgroup I B and in comparison with subgroup I A and control.

Keywords: rheumatoid arthritis, essential phospholipids, nonalcoholic steatohepatitis, low density lipoprotein, rigidity of the liver parenchyma.

Corresponding author: ldankiv@ukr.net

Резюме**С. І. Сміян,****Л. В. Даньків,***ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України»***ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ТЕРАПІЇ У ПАЦІЄНТІВ З РЕВМАТОЇДНИМ АРТРИТОМ В ПОЄДНАННІ З НЕАЛКОГОЛЬНИМ СТЕАТОГЕПАТИТОМ**

Хворим на ревматоїдний артрит (РА) притаманні ураження гепато-біліарної системи. За умов присутності стеатозу печінки створюються сприятливі передумови розвитку ожиріння та дисліпідемії. Тому є актуальною розробка патогенетично-обґрунтованої тактики лікування хворих на РА в поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом (НАСГ).

Мета дослідження – вивчити у хворих на РА вплив стандартної та модифікованої терапії есенціальними фосфоліпідами та L-глутатионом на динаміку змін клінічних проявів та морфо-функціональних порушень печінки у хворих на РА в поєднанні з НАСГ.

Матеріали і методи дослідження. Обстежено 123 хворих на РА, які були поділені на 2 групи: хворі без ураження печінки – 65 осіб (контрольна група) та з ураженням печінки – 58 осіб (І група). Пацієнти в кількості 58 (47,15 %) осіб з супутнім НАСГ, які в свою чергу були розподілені на дві підгрупи. В І А групу входили (n = 23 (39,66 %)) хворих, що отримували стандартну терапію метотрексатом в дозі 15–20 мг на тиждень, групу І В склали хворі в кількості (n = 35 (60,34 %)), що отримували модифіковану терапію есенціальними фосфоліпідами та L-глутатионом протягом 1 місяця. Дослідження ефективності лікування проводилося на основі вивчення динаміки клінічних проявів, даних об'єктивного та лабораторно-інструментальних методів обстеження.

Результати. Спостерігається зменшення проявів больового, диспепсичного, астеничного синдромів серед осіб І В підгрупи. Достовірно зниження рівня показників функціонального стану печінки, ліпідного спектру крові після модифікованого лікування в порівнянні з хворими групи контролю і І А підгрупи. При проведенні аналізу жорсткості печінкової паренхіми відмічається достовірне ($p < 0,05$) зниження жорсткості печінки у хворих І В підгрупи.

Висновки. Продемонстровано, що використання есенціальних фосфоліпідів та L-глутатиону ефективно впливає на зменшення клінічних проявів хвороби та показників жорсткості печінки, констатовано зниження функціональних показників печінки, ліпідного спектру крові. Динаміка вказаних параметрів була достовірною порівняно з даними групи з застосуванням стандартної терапії ($p < 0,05$).

Ключові слова: ревматоїдний артрит, есенціальні фосфоліпіди, неалкогольний стеатогепатит, ліпопротеїни низької щільності, жорсткість печінкової паренхіми.

Резюме**С. И. Смиян,****Л. В. Данькив,***ГВУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет им. И. Я. Горбачевского МОЗ Украины»***ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ В СОЧЕТАНИИ С НЕАЛКОГОЛЬНЫМ СТЕАТОГЕПАТИТОМ**

Больным ревматоидным артритом (РА) характерны поражения гепато-билиарной системы. При условии присутствия стеатоза печени создаются благоприятные предпосылки развития ожирения и дислипидемии. Поэтому актуальна разработка патогенетически

обоснованной тактики лечения больных РА в сочетании с неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ).

Цель исследования – изучить у больных РА влияние стандартной и модифицированной терапии эссенциальными фосфолипидами и L-глутатионом на динамику изменений клинических проявлений и морфо-функциональных нарушений печени у больных РА в сочетании с НАСГ.

Материалы и методы исследования. Обследовано 123 больных РА, которые были разделены на 2 группы: больные без поражения печени – 65 человек (контрольная группа) и с поражением печени – 58 человек (I группа). Пациенты в количестве 58 (47,15 %) человек с сопутствующим НАСГ, которые в свою очередь были разделены на две подгруппы. Во I A подгруппу входили (n = 23 (39,66 %)) больных, получавших стандартную терапию метотрексатом в дозе 15–20 мг в неделю, подгруппу I B составили больные в количестве (n = 35 (60,34 %)) получавших модифицированную терапию эссенциальными фосфолипидами и L-глутатионом в течение 1 месяца. Исследование эффективности лечения проводилось на основе изучения динамики клинических проявлений, данных объективного и лабораторно-инструментальных методов обследования.

Результаты. Наблюдается уменьшение проявлений болевого, диспепсические, астенического синдромов среди лиц I B подгруппы. Достоверное снижение уровня показателей функционального состояния печени, липидного спектра крови после модифицированного лечения по сравнению с больными группы контроля и I A подгруппы. При проведении анализа жесткости печеночной паренхимы (ЖПП) отмечается достоверное ($p < 0,05$) снижение жесткости печени у больных I B подгруппы.

Выводы. Продемонстрировано, что использование эссенциальных фосфолипидов и L-глутатиона эффективно влияет на уменьшение клинических проявлений болезни и показателей жесткости печени, констатируется снижение функциональных показателей печени, липидного спектра крови. Динамика указанных параметров была достоверная по сравнению с данными группы получавших стандартную терапию. ($p < 0,05$).

Ключевые слова: ревматоидный артрит, эссенциальные фосфолипиды, неалкогольный стеатогепатит, липопротеины низкой плотности, жесткость печеночной паренхимы.

Автор, відповідальний за листування: ldankiv@ukr.net

Вступ

Актуальність проблеми діагностики та лікування неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) пов'язана з широкою розповсюдженістю цього захворювання в цілому світі та можливістю прогресування даної патології до цирозу печінки та печінкової недостатності [1; 2]. На Україні за останні 5 років захворюваність на НАСГ збільшилась на 76,6 %, розповсюдженість НАСГ – в 2,2 рази, а цирозу печінки – на 59,6 % [3]. В літературі наводяться дані про те, що НАСГ є одним із перших доведених проявів метаболічного

синдрому, пояснюючи це тим, що за умов присутності його створюються сприятливі передумови розвитку ожиріння та дисліпідемії [4]. НАСГ у хворих з ожирінням визначають в 4,6 разів частіше, ніж в популяції [5]. Серед контингенту хворих НАСГ 50–100 % складають пацієнти з ожирінням, 20–72 % – з ЦД, 20–92 % – з гіперліпідемією [6]. Хворим на РА притаманні ураження гепато-біліарної системи, які на початкових етапах мають прихований характер, це в свою чергу вимагає впровадження нових діагностичних методик для раннього виявлення ура-

ження печінки [7, 8]. Сучасна патогенетична терапія РА базується на застосуванні трьох категорій імуносупресивних засобів – базисних протизапальних препаратів (БПВП-метотрексат, лефлуномід, сульфасалазин і ін.), глюкокортикостероїдів (ГКС) і біологічних генно-інженерних препаратів [9; 10]. Ці препарати дозволяють здійснювати цілеспрямований вплив на ключові механізми розвитку ревматоїдного запалення [11]. Тому є актуальною розробка патогенетично-обґрунтованої тактики лікування хворих на РА в поєднанні з НАСГ.

Мета дослідження – вивчити у хворих на РА вплив стандартної та модифікованої терапії, з включенням в програму лікування есенціальних фосфоліпідів та L-глутатіону, на динаміку змін клінічних проявів та морфо-функціональних порушень печінки у хворих на РА в поєднанні з НАСГ.

Матеріали і методи дослідження. Під нашим спостереженням перебувало 123 хворих на РА, які знаходились на стаціонарному обстеженні та лікуванні у ревматологічному відділенні КЗ ТОР «Тернопільська університетська лікарня». Всі хворі були розподілені на 2 групи пацієнтів: хворі без ураження печінки – 65 осіб (контрольна група) та з ураженням печінки – 58 осіб (І група). Після відбору в дослідження хворих на РА ($n = 123$ (100 %)) та виділення серед них групи пацієнтів з НАСГ 58 (47,15 %), в яких констатовано підвищену масу тіла, останні були розподілені на дві репрезентативні підгрупи в залежності від застосовуваного лікування. В І А групу входили ($n = 23$ (39,66 %)) хворих, що отримували стандартну терапію метотрексатом в дозі 15-20 мг на тиждень, аналогічно до групи осіб в яких діагноз НАСГ не був верифікований ($n = 65$ (52,85 %)). Групу І В склали хворі в кількості ($n = 35$ (60,34 %)), що окрім стандартної отримували модифіковану терапію есенціальними фосфоліпідами по 2 капсули (300 мг) тричі на добу до їжі та L-глутатіон (250 мг) двічі на добу перорально протягом 1 місяця. Дослідження ефективності

лікування проводилося на основі вивчення динаміки клінічних проявів, даних об'єктивного та лабораторно-інструментальних методів обстеження. Для аналізу інтенсивності болю було використано візуальну аналогову шкалу болю (ВАШ). Пацієнтам проводилось лабораторне обстеження, що включало біохімічний аналіз крові з метою вивчення функціонального стану печінки, визначали активність аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), γ -глутамілтрансферази (ГГТП), лужної фосфатази (ЛФ), білірубину, загального білку, ліпідного спектру крові: концентрацію загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів (ТГ), ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ). Для візуалізації змін печінкової паренхіми усім хворим проводилось ультразвукове дослідження за допомогою В-режиму з одночасною еластографією хвилі зсуву на апараті UltimaPAExpert® («Радмир», м. Харків, Україна) датчиком конвексного формату на частотах 2–5 МГц на глибині 10–50 мм від капсули. Кількість успішних вимірювань повинна була становити не менше 10. Після чого з указаних вимірів визначали медіану що характеризувала ЖПП у кілопаскалях (кПа). Статистичний аналіз здійснено за допомогою стандартного пакету програм SPSS Statistics 17.0 та Microsoft Excel. Нормальність розподілу перевіряли за допомогою тесту Колмогорова–Смірнова. Середні величини представлені у вигляді середньої величини та стандартного відхилення середньої величини ($M \pm SD$). Статистичну обробку виконували за допомогою t-критерію Стюдента. Результати вважали достовірними при значеннях $p < 0,05$.

Результати досліджень. При аналізі динаміки артралгічного статусу (табл. 1) за візуальною аналоговою шкалою болю (ВАШ) після проведеного лікування у контрольній групі та в групах І А та І В констатовано достовірне зменшення болювих відчуттів ($p < 0,05$), причому суттєвих відмінностей за умов застосування як стандартної, так і модифікованої терапії не відмічено.

Таблиця 1 – Динаміка показника ВАШ до і після лікування

	Контрольна група $n = 65$		група І А $n = 23$ (39,66 %)		група І В $n = 35$ (60,34 %)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
ВАШ, мм	$73,45 \pm 5,43$	$62,13 \pm 4,23^*$	$76,56 \pm 6,12$	$64,12 \pm 4,13^*$	$74,13 \pm 5,89$	$65,45 \pm 4,88^*$

Примітка: * – різниця значуща ($p < 0,05$) у групах пацієнтів до та після лікування

Аналогічна тенденція спостерігалась при аналізі клінічного стану пацієнтів з НАСГ у групах I A та I B до початку лікування, не виявлено суттєвої різниці у кількості пацієнтів з клінічними синдромами ураження печінки. Практично в однаковій кількості пацієнтів обох груп виявлено больовий синдром і диспепсичні розлади. Варто відмітити, що поряд із зменшенням як больового, так і диспепсичного синдромів у пацієнтів обох підгруп, більш суттєва динаміка зменшення їх проявів простежується серед осіб I B групи, після проведеного лікування, а саме: зменшення больового синдрому в 1,63 рази, диспепсичного майже в 2 рази, астеничного, при об'єктивному обстеженні констатовано зменшення розмірів печінки. Щодо скарг і симптомів, що свідчили про ураження печінки у хворих

на ревматоїдний артрит в контрольній групі осіб, констатовано відсутність як больового, так і диспепсичного синдромів.

Усім хворим після закінчення курсу лікування проводилось ультразвукове дослідження в В-режимі та еластографію хвилі зсуву. Аналізуючи результати інструментальних обстежень осіб з неалкогольним стеатогепатитом в групі I A виявлено зменшення розмірів печінки, збільшення чіткості судинної мережі та покращення візуалізації судинного малюнка у 20 хворих, суттєвіші результати отримані в когорті пацієнтів, що отримували модифіковану терапію ($n = 35$). Аналогічна тенденція спостерігалась і у випадку аналізу жорсткості печінкової паренхіми методом еластографії хвилі зсуву (табл.2).

Таблиця 2 – Динаміка жорсткості печінки до та після лікування

	Контрольна група $n = 65$		I A група $n = 23$		I B група $n = 35$	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Жорсткість печінки, кПа	$5,78 \pm 0,50$	$5,67 \pm 0,12$	$7,96 \pm 0,24$	$7,89 \pm 0,20$	$7,80 \pm 0,32$	$7,19 \pm 0,15$
P	$> 0,05$		$> 0,05$		$< 0,05$	

Примітка: P – різниця значуща ($p < 0,05$) у групах пацієнтів до та після лікування

При проведенні аналізу відмічається незначне зниження жорсткості печінки серед пацієнтів I A підгрупи з використанням стандартної схеми терапії. Достовірне ($p < 0,05$) зниження жорсткості печінки спостерігається у хворих I B підгрупи, які в лікуванні використовували модифіковану терапію. При аналізі динаміки морфологічного стану печінки за допомогою ультразвукового дослідження в В-режимі та еластографії хвилі зсуву у хворих контрольної групи продемонстровано показники ЖПП в межах норми до і після лікування.

При вивченні стану ферментного спектру крові після проведеного лікування виявлено суттєві відмінності досліджуваних показників в динаміці (табл.3). Достовірне зниження рівня АЛТ і АСТ, ГГТ, ЛФ після лікування серед осіб I B групи в порівнянні з I A і контрольною групами. Щодо динаміки загального білірубину, спостерігалась аналогічна тенденція, що характеризувалась достовірним ($p < 0,05$) зменшенням рівня досліджуваного показника в групі I B.

Рівень загального білка достовірно збільшився у всіх групах хворих, проте найбільш вагоме зростання останнього констатовано в підгрупі I B пацієнтів.

Проводячи аналіз динаміки показників ліпідного спектру крові після проведеного лікування у підгрупі I B констатовано достовірне зниження досліджуваних усіх компонентів ліпідограми в порівнянні з контрольною і I A групою (табл.4). Достовірне ($p < 0,05$) зниження концентрації загального холестерину серед хворих I B підгрупи після модифікованої терапії в порівнянні з підгрупою I A і осіб групи контролю. Проведений аналіз динаміки тригліцеридів після лікування свідчить про достовірне ($p < 0,05$) зниження його концентрації в плазмі крові серед осіб групи I B в порівнянні з групою I A і контрольною. Констатовано зниження рівня ЛПНЩ та ЛПДНЩ в двох підгрупах пацієнтів, достовірно ($p < 0,05$) констатовано зменшення лише в I B після проведеного лікування.

Таблиця 3 – Ферментні показники крові до і після лікування

Показник	Контрольна група n = 65		І А група n = 23		І В група n = 35	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
ГГТ, ОД/л	28,24 ± 1,56	27,35 ± 1,53	65,12 ± 1,29	63,78 ± 1,18	64,67 ± 1,72*	55,12 ± 2,60**
АлАТ, ОД/л	24,12 ± 1,23	22,42 ± 1,16	51,56 ± 1,13	47,17 ± 1,56	55,20 ± 1,20*	44,23 ± 1,15**
АсАТ, ОД/л	30,12 ± 1,19	29,6 ± 1,54	50,12 ± 1,28	48,12 ± 1,23	52,33 ± 2,08*	46,24 ± 1,20**
ЛФ, ОД/л	72,02 ± 2,28	69,54 ± 1,28	115,45 ± 2,76	112,30 ± 2,35	116,67 ± 3,87*	102,45 ± 2,87**
Загальний білок, г/л	64,12 ± 1,98	66,28 ± 2,12	53,67 ± 1,74	58,56 ± 1,69	53,04 ± 1,41*	66,12 ± 1,56**
Загальний білірубін, ммоль/л	10,03 ± 0,23	8,03 ± 0,12	19,03 ± 0,56	16,45 ± 0,16	21,33 ± 0,77*	15,12 ± 0,67**

Примітки: * – різниця значуща ($p < 0,05$) між досліджуваними показниками до та після лікування у групі І В хворих; ** – різниця значуща ($p < 0,05$) між досліджуваними показниками після лікування між контрольною, І А групами та І В групою хворих

Таблиця 4 – Динаміка показників ліпідного спектру після проведеного лікування

Показник	Контрольна група n = 65		І А група n = 23		І В група n = 35	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Холестерин, ммоль/л	5,05 ± 0,23	4,98 ± 0,17	6,88 ± 0,24	6,78 ± 0,12	6,82 ± 0,16*	6,27 ± 0,15**
Тригліцериди, ммоль/л	1,22 ± 0,18	1,19 ± 0,19	3,12 ± 0,18	2,67 ± 0,10	3,12 ± 0,16*	2,21 ± 0,10**
ЛПНЩ, ммоль/л	3,35 ± 0,29	3,29 ± 0,19	3,52 ± 0,15	3,41 ± 0,14	3,50 ± 0,16*	3,13 ± 0,12
ЛПДНЩ, ммоль/л	0,52 ± 0,06	0,48 ± 0,03	1,42 ± 0,09	1,27 ± 0,04	1,38 ± 0,09*	1,22 ± 0,06

Примітки: * – різниця значуща ($p < 0,05$) між досліджуваними показниками до та після лікування у групі І В хворих; ** – різниця значуща ($p < 0,05$) між досліджуваними показниками після лікування між контрольною, І А групами та І В групою хворих

Обговорення результатів дослідження

Отримані нами результати свідчать про високу частоту розвитку метаболічного синдрому (МС) серед хворих на ревматоїдний артрит – 45 осіб (77,58 %), ожиріння у 29 (50,00 %) пацієн-

тів. Згідно даних (Галютіна О.Ю., 2016) при вивченні частоти метаболічного синдрому (МС) серед хворих на ревматоїдний артрит (РА), обстежено 161 пацієнт. Дослідженням встановлено, що серед хворих діагностовано МС у 40

(25 %) осіб. Констатовано, що МС асоціювався з підвищенням рівня С-реактивного протеїну (СРП), фактору некрозу пухлин – альфа (ФНП- α) та шкалою активності хвороби (DAS 28). Аналіз показав, що у хворих на РА з МС мало місце не лише зниження рівнів ЛПВЩ та підвищення ТГ, але й був достовірно вищим рівень ЗХС та ЛПНЩ, подібні результати спостерігали і у нашому дослідженні. Дослідженням (Desseign P. H., Joffe B.I., 2014) продемонстрована значна поширеність МС у популяції хворих на РА (42 % хворих на РА з тривалоіснуючим захворюванням і 31 % – серед хворих з меншим ступенем артриту). У дослідженні (Майорова Ю.Н., 2014) серед спостережених пацієнтів на РА у 28 чоловік із 30 виявлена дисліпідемія, що склала 93,33 % всіх учасників дослідження. При цьому підвищення рівня загального холестерину було зареєстровано в 22 випадках з 30 (73,33 %). Провзаємозв'язок РА з ожирінням свідчать і результати дослідження, проведеного (Климась І.В., 2013), абдомінальне ожиріння визначено у 43,7 % хворих на РА, у 67 % осіб-порушення ліпідного обміну. При проведенні аналізу результатів визначення показників ліпідного об-

Висновки

Таким чином, продемонстровано, що використання есенціальних фосфоліпідів та L-глутатіону у комплексному лікуванні хворих на ревматоїдний артрит із супутнім стеатогепатитом ефективно впливає на зменшення клінічних проявів хвороби та показників жорсткості печінки за даними еластографії хвилі зсуву, конста-

Перспективи подальших досліджень

Виявлена поширеність уражень печінки при ревматоїдному артриті потребує більш детального вивчення механізмів їх виникнення, стра-

міну у 64,5 % виявлено дисліпідемію, підвищення рівня ЗХС, ЛПНЩ, ЛПДНЩ та ТГ – у 15 % хворих на РА. Згідно з отриманими нами результатами, дисліпідемія виявлена у 61,3 % хворих. За результатами проведеного ультразвукового дослідження патологія гепатобіліарної системи (ГБС) встановлена у 42 хворих на РА (87,5 %). Зміни стану ГБС у хворих на РА трактувались як: гепатоз – 29 хворих (69 %); жирові інфільтрації печінки – 6 хворих (14,3 %); хронічний гепатит – 12 хворих (28,6 %). Згідно з результатами наших спостережень за даними ультразвукового дослідження за допомогою В-режиму з одночасною еластографією хвилі зсуву у хворих на РА (123 пацієнтів) діагностовано супутнє ураження печінки – НАСГ у 58 (47,15 %) хворих. За даними літератури (Gaujoux-Viala C., Nam J., 2013) при ревматоїдному артриті незначне збільшення печінки відзначається в 25 % випадків, а функціональні порушення – в 60–80 %. Отримані нами результати співпадають з даними літератури, оскільки незначна гепатомегалія констатована у 30 % хворих на РА, а порушення функціонального стану печінки діагностовано у 58 % осіб.

товано зниження функціональних показників печінки (АЛТ, АСТ, ЛФ, ГГТ), показників ліпідного спектру крові (рівень загального холестерину тригліцеридів, ЛПНЩ, ЛПДНЩ). Динаміка вказаних параметрів була достовірною порівняно з даними групи з застосуванням стандартної терапії ($p < 0,05$).

тифікації факторів ризику розвитку, що дозволить проводити ранню діагностику стеатогепатиту за умов РА і покращить результати лікування хворих даної когорти.

References (список літератури)

1. Pavlov CS, Glushenkov DV, Ivashkin VT. Diagnostika nealkogol'noi shirovoi bolezni pecheni s ispolzovaniem metodov neinvazivnogo skrininga naseleniya. *Vrach*. 2014; 12: 13–19
2. Aithal GP, Das K, Chowdhury A. Epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *GI epidemiology: Diseases and clinical methodology*. 2nd ed. Wiley-Blackwell, 2014; 357–372.
3. Fadeenko GD, Solomentseva TA, Sytnik KA. [et al.]. Visceral obesity is predictor of atherogenesis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Suchasna gastroenterologiya*. 2015; 2(82): 22–27.
4. Komshilova KA, Troshina EA. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: metabolic risks and their correction. *Ozhirenie i metabolism*. 2015; 2(43): 35–39.
5. Shehab M, Eman M. Non-alcoholic fatty liver disease: The diagnosis and management. *World J Hepatol*. 2015; 28; 7(6): 846–858.



6. Drapkina OM, Gapolaeva DS, Ivashkin VT. "Non-alcoholic fatty liver disease as a component of the metabolic syndrome." *Rossiyskie medicinskie vesti*, no. 2 (2010): 72–78.
7. Fotbolcu H, Zorlu E. (2016). Nonalcoholic fatty liver disease as a multi-systemic disease. *World Journal of Gastroenterology*, 22 (16), 4079.
8. Truhan DI, Ivanova DS. "Non-alcoholic fatty liver disease associated with obesity: therapeutic options." *Consilium Medicum* 18, no. 8 (2016): 31–34.
9. Leach MW, Halpern WG, Johnson CW, Rojko JL, MacLachlan TK, Chan CM, Galbreath EJ, Ndifor AM, Blanset DL, Polack E, Cavagnaro JA. Use of Tissue Cross-reactivity Studies in the Development of Antibody-based Biopharmaceuticals: History, Experience, Methodology, and Future Directions. *Journal of Toxicologic Pathology* 2015; 38: 1138–66.
10. Lyzohub VH, Bohdan TV, Sharaieva ML, Voloshyna OO, Kraidashenko OV. Pobichni dii likarskykh zasobiv. *Navchalnyi posibnyk: Natsionalnyi medychnyi universytet im. O.O. Bohomoltsia*. 2013: 250 s.
11. Kashuba OV. Pobichni reaktsii, sprychyneni likarskymy zasobamy: terminolohiia ta klasyfikatsiia, mekhanizmy rozvytku i klinichni proiavy. *Farmakolohiia ta likarska toksykolohiia*. 2013; 3(34): 23 – 35.
12. Haliutina OY. Metabolichnyi syndrom u khvorykh na revmatoidnyi artryt: zviazok iz perebihom zakhvoriuvannia ta strukturno-funktsionalnym stanom sertsia. *Bukovynskyi medychnyi visnyk* 2016; 20 (3): 39–44.
13. Dessein PH, Joffe BI. Insulin resistance and impaired beta cell function in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2014; 54(9): 2765–2775.
14. Klymas IV. Metabolichnyi syndrom ta urazhennia pechinky u khvorykh na revmatoidnyi artryt *Simeina medytsyna : naukovo-praktychnyi zhurnal*. 2013; 6: 105–108.
15. Gaujoux-Viala C, Nam J, Ramiro S. Efficacy of conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs, glucocorticoids and tofacitinib: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2014; 73 (1): 510–515.
16. Mayorova YN. Narusheniya lipidnogo profilya krovi u bolnykh s vysokoy aktivnostyu revmatoidnogo artrita *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie*. 2014; 1: 2–100.

(received 02.08.2017, published online 29.09.2017)

(одержано 02.08.2017, опубліковано 29.09.2017)



Abstract

**L. Gunina,
Yu. Vinnichuk,
Ye. Nosach,
V. Bezuglaya,
Ye. Rosova,**

*Scientific Institute of National University of Physical Education and Sport of Ukraine, 1 Fizkultury str., Kyiv, Ukraine, 03680;
Institute of Physiology named of A. A. Bogomolets of National Academy of Sciences of Ukraine, 4 Academician Bogomolets str., Kyiv, Ukraine, 01601*

MECHANISMS OF ATP-LONG PREPARATION INFLUENCE ON ANIMAL WORK CAPACITY DURING EXPERIMENTAL MODELING OF PHYSICAL LOADS

Intensive continuous training and competitive loads, peculiar for modern elite sport, in the face of metabolism intensification and exhaustion of intracellular content of high-energy compounds contribute to pathology process activation primarily in myocardium. In addition to continuous and intensive physical loads against the background of chronic under-recovery, the combination of high loads with intensive mental activity and chronic psychoemotional stress is crucial in the development of abnormal changes in athlete cardiovascular system. Therefore, permanent intensive physical loads necessitate systematic and substantiated application of cardioprotectors – means for protection of the myocardium. Their action is not connected with the improvement of heart pump function directly, but is mediated by optimization of the processes of energy generation and expenditure, correction of respiratory chain function, normalization of balance between the intensity of the processes of free-radical oxidation and antioxidant defense, direct impact on cardiomyocytes, thus preventing the formation of myocardial metabolic remodeling. However, many pharmacological preparations widely used in clinical cardiological practice, and all trimetazidine and meldonium based drugs, in particular, are not allowed to be used in elite sport due to their recent prohibition by the World Anti-Doping Agency. The main cause of fatigue that occurs during intensive physical loads is the lack of adenosine triphosphoric acid – the major high-energy compound, the biological significance of which has been recently revealed to be much more than just the direct energy donation. Unfortunately, the usage of cardioprotectors in today's sport appears to be almost systemless and without accounting for the basic points of their metabolic action application, whereas the list of utilized preparations is rather narrow and mainly includes metabolic means. For this very reason, the application of non-prohibited in the practice of athletic preparation, ATP-based medicines seems to be quite logical for the sake of maintenance of functional status and further structural rearrangements of the myocardium. However, the mechanisms of their action on physical work capacity stimulation have been studied insufficiently, thus necessitating organization of the given experimental study under conditions of modeling continuous and intensive physical loads of inbred Wistar rats. It has been demonstrated that in the main group of animals, subjected to physical loads (treadmill running), in the face of intraperitoneal administration of 0.12 g/kg daily dose of ATP-long, equal to therapeutic dosing of preparation, the basis for endurance parameter increase is the reduction of oxidative stress expression within red-cell membranes with the decrease of resulting prooxidant-antioxidant coefficient from 2.23 in control to 1.22 in the main group, pH value normalization in venous blood of animals and increase

of its oxygen saturation to 88.3 ± 1.1 %, which approximately corresponds to saturation at the level of 89.8 ± 1.2 % in intact animals. These changes contribute to the improvement of blood oxygen transport function, which is of crucial importance during aerobic activities, and create prerequisites for normalization of electrocardiographic characteristics of animals' heart condition. When assessing physical performance changes in the dynamics of the experiment revealed that the end of the observation of animals in the control group while treadmill running a because of regular exercise increases on 42.3 % compared with intact rats. However, the intraperitoneal administration of ATP-long core group of animals reliably against these animals in the control group, an increase in the run until exhaustion is 20.2%, indicating that stimulation of the body ergogenic performance and, accordingly, direct/indirect ergogenic properties of the drug. Study findings allow to suggest that exogenous ATP in combination with magnesium and potassium ions and essential amino acid, histidine that form structural basis of ATP-long preparation, is both the modern cardioprotective and ergogenic means to be used in the practice of athletes preparation.

Keywords: physical working capacity, sport, physical activity, macroergic phosphates, ATP, oxidative homeostasis, pH, oxygen saturation, myocardium.

Corresponding author: gunina.sport@gmail.com

Резюме

Л. М. Гуніна,
Ю. Д. Вінничук,
О. В. Носач,
В. В. Безугла,
К. В. Розова,

НДІ Національного університету
фізичного виховання та спорту
України, вул. Фізкультури, 1,
м. Київ, Україна, 03680;
Інститут фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України, вул. Ака-
деміка Богомольця, 4, м. Київ,
Україна, 01601

МЕХАНІЗМИ ВПЛИВУ ПРЕПАРАТУ АТФ-ЛОНГ НА ПРАЦЕЗДАТНІСТЬ ТВАРИН ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ МОДЕЛЮВАННІ ФІЗИЧНИХ НАВАНТАЖЕНЬ

Проблема погіршення функціонального стану серцево-судинної системи за інтенсивних фізичних навантажень є однією з найважливіших проблем спортивної медицини, кардіології та фармакології. Саме негативні перебудови функціонального та структурного характеру, з одного боку, не дають змоги досягати більш високих спортивних результатів у зв'язку з відсутністю приросту аеробної фізичної працездатності, а, з другого, можуть стати головною причиною раптової смерті спортсменів. Дуже значну роль в погіршенні стану міокарда за фізичних навантажень відіграє нестача макроергічних фосфатів. Тому пошук та оцінка механізмів впливу на фізичну працездатність кардіопротекторних засобів на основі головного макроерга – аденозинтрифосфата – повинен ґрунтуватися на дослідженні тих основних метаболічних показників, що беруть участь в процесах перенесення кисню, а саме, вираженості змін окисного гомеостазу на мембранному рівні в еритроцитах, зрушень pH та насиченості крові киснем тощо. В експериментальній роботі при моделюванні тривалих фізичних навантажень у щурів (біг на тредбані) показаний позитивний вплив курсового застосування препарату АТФ-лонг на зміни вмісту одного з проміжних продуктів перекисного окислення ліпідів – малонового діальдегіду та основного неферментативного антиоксиданту – відновленого глутатіону, а також на сатурацію кисню у венозній крові та її pH з одночасним з покращенням параметрів електрокардіограми та приростом фізичної працездатності тварин, що підтверджує опосередковану кардіопротекторну та ергогенну дію дослідженого препарату. Це не тільки створює підґрунтя для подальшого вивчення механізмів підтримки

функціонального стану серця спортсменів під час тренувального процесу за допомогою АТФ-лонг, але й свідчить про доцільність застосування цього незабороненого у спорті фармакологічного засобу при інтенсивних фізичних навантаженнях.

Ключові слова: фізична працездатність, спорт, фізичні навантаження, макроергічні фосфати, АТФ, окисний гомеостаз, рН, сатурація кисню, міокард.

Резюме

Л. М. Гуніна,
Ю. Д. Вінничук,
О. В. Носач,
В. В. Безуглая,
Е. В. Розовая,

*НИИ Национального университета физического воспитания и спорта Украины, ул. Физкультуры, 1, г. Киев, Украина, 03680;
Институт физиологии им. А. А. Богомольца НАН Украины, ул. Академика Богомольца, 4, г. Киев, Украина, 01601*

МЕХАНИЗМЫ ВЛИЯНИЯ ПРЕПАРАТА АТФ-ЛОНГ НА РАБОТОСПОСОБНОСТЬ ЖИВОТНЫХ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ МОДЕЛИРОВАНИИ ФИЗИЧЕСКИХ НАГРУЗОК

Проблема ухудшения функционального состояния сердечно-сосудистой системы при интенсивных физических нагрузках является одной из важнейших проблем спортивной медицины, кардиологии и фармакологии. Именно перестройки функционального и структурного характера, с одной стороны, не только позволяют достигать более высоких спортивных результатов в связи с отсутствием прироста аэробной физической работоспособности, но и, с другой, могут стать главной причиной внезапной смерти спортсменов. Важную роль в ухудшении состояния миокарда при нагрузках играет недостаток макроэргических фосфатов. Поэтому поиск и оценка механизмов влияния на физическую работоспособность фармакологических кардиопротекторных средств на основе главного макроэрга – аденозинтрифосфата – должен основываться на исследовании тех основных метаболических показателей, которые участвуют в процессах переноса кислорода, а именно, выраженности изменений окислительного гомеостаза на мембранном уровне в эритроцитах, сдвигов рН и насыщенности крови кислородом. В экспериментальной работе при моделировании длительных физических нагрузок у крыс (бег на тредбане) показано положительное влияние курсового применения препарата АТФ-лонг на изменения содержания одного из промежуточных продуктов перекисного окисления липидов – малонового диальдегида и основного неферментативного антиоксиданта – восстановленного глутатиона, а также на сатурацию кислорода в венозной крови и ее рН с одновременным улучшением параметров электрокардиограммы и приростом физической работоспособности, что подтверждает опосредованное кардиопротекторное и эргогенное действие исследованного препарата. Полученные данные не только создают основу для дальнейшего изучения механизмов поддержки функционального состояния сердца спортсменов во время тренировочного процесса с помощью АТФ-лонг, но и свидетельствуют о целесообразности применения этого не запрещенного в спорте фармакологического средства во время интенсивных физических нагрузок.

Ключевые слова: физическая работоспособность, спорт, физические нагрузки, макроэргические фосфаты, АТФ, окислительный гомеостаз, рН, сатурация кислорода, миокард.

Автор, відповідальний за листування: gunina.sport@gmail.com

Вступ

Тренувальні та змагальні фізичні навантаження, притаманні сучасному спорту вищих досягнень, на фоні інтенсифікації обміну речовин і виснаження внутрішньоклітинного вмісту макроергічних сполук сприяють активізації патологічних процесів, зокрема, в міокарді [1–3]. Крім тривалих та інтенсивних фізичних навантажень на тлі хронічного недовідновлення, у виникненні патологічних змін серцево-судинної системи атлета істотне значення має поєднання навантажень великого обсягу з напруженою розумовою діяльністю та хронічним психоемоційним стресом. Важливу роль у виникненні таких порушень відіграє і наявність несанованих вогнищ хронічної інфекції, на фоні яких зміни в міокарді внаслідок фізичного перенапруження виникають частіше [4, 5].

Тому при постійних інтенсивних фізичних навантаженнях необхідне планомірне та обгрунтоване застосування засобів захисту міокарда – кардіопротекторів [6, 7]. Однак, багато фармакологічних препаратів, які широко використовуються в клінічній кардіологічній практиці, зокрема, всі засоби на основі триметазидину і мельдонію, не можна застосовувати в спорті вищих досягнень в зв'язку з заборонами Всесвітньої антидопінгової агенції (WADA), які вступили в силу протягом 2015-2016 років [8, 9].

Дія кардіопротекторів зазвичай безпосередньо не пов'язана з гемодинамічним ефектом, а опосередковується оптимізацією процесів утворення і витрат енергії, корекцією функції дихального ланцюга, нормалізацією балансу між інтенсивністю процесів вільнорадикального окислення і антиоксидантного захисту, прямим впливом на кардіоміоцити, що сприяє виживанню клітин в умовах гіпоксії та ішемії, перешкоджає формуванню метаболічного ремоделювання міокарда [10–13]. На жаль, в спорті на сьогодні використання кардіопротекторів відбувається безсистемно, без урахування основних точок прикладання їх метаболічної дії, а перелік використовуваних препаратів досить вузький [14] і переважно зводиться до метаболічних засобів [15].

Відомо, що основним джерелом акумуляції енергії в клітинах є аденозинтрифосфорна кислота (АТФ), а препарати на її основі традиційно відносяться до засобів, які впливають на енергетичний метаболізм, зокрема міокарда. Аденинові нуклеотиди і АТФ здатні регулювати внутрішньоклітинні процеси шляхом впливу на специ-

фічні – пуринові – рецептори. Отже на сьогодні інтерес до вивчення в організмі дії АТФ взагалі та за фізичних навантажень, зокрема, пов'язаний з тим, що при гіпоксії проявляються раніше невідомі властивості цієї речовини як ендогенного внутрішньоклітинного регулятора функцій клітини і міжклітинного месенджера. Даними останніх років показано, що, в основі захисної дії АТФ на організм лежить не тільки відновлення пулу макроергічних субстратів, але й вплив на шляхи передачі рецепторного сигналу, що супроводжується змінами експресії деяких генів [16, 17], посилення активності ряду ферментативних комплексів, що і визначає метаболізм клітини в цілому [18]. В середині клітини молекула АТФ відповідає за енергетику, в тому числі, через локалізовані внутрішньоклітинні рецептори до АТФ, де вона блокує чутливі калієві канали, розпадаючись до аденозину, а, потрапляючи назовні, впливає на калієві канали, активуючи їх [19]. Таким чином забезпечується "зворотній зв'язок" між кількістю енергії, що надходить у вигляді макроергічних фосфатів та утворюється різними метаболічними шляхами, та можливостями клітини [20]. Головною причиною ацидозу, який блокує подальший розвиток потужності роботи скелетних м'язів і виникає за інтенсивних фізичних навантажень здебільшого гліколітичного лактатного характеру, є не просто накопичення недоокиснених продуктів, таких як лактат (або піруват), але й гідроліз тієї частини АТФ, ресинтез якої не компенсується окислювальним фосфорилуванням [21].

Ефекти АТФ при захворюваннях серцево-судинної системи частіше за все пов'язують з продуктом її гідролізу – аденозином, який, активуючи P1-пуринові рецептори, здатний спричиняти негативну іно- і хронотропну дію на серце, що призводить до нівелювання реципрокної атріо-вентрикулярної вузлової тахікардії. АТФ має також антиаритмічну, гіпотензивну і протисудомну дію [17], стимулює утворення циклічного АМФ, який є потужним вазоділататором, зокрема впливає і на коронарні артерії, а зменшення постнавантаження в поєднанні з покращенням міокардіального кровообігу супроводжується збільшенням продуктивності роботи серця [19, 20]; АТФ також опосередковано впливає на скорочувальну здатність та насосну функцію серця [22]. Все це обгрунтовує необхідність підтримання визначеного, адекватного енергетичним витратам організму залежно від

інтенсивності та спрямованості фізичних навантажень, вмісту АТФ в організмі спортсмена.

За ефективністю і практично повною відсутністю токсичної дії серед інших кардіопротекторних препаратів на основі аденозинтрифосфату особливе місце займає вітчизняний засіб АТФ-лонг. Це перший оригінальний вітчизняний препарат групи прямих кардіопротекторів, представник класу різнолігандних координаційних сполук з макроергічними фосфатами, який має виражену кардіопротекторну, енергозберігаючу, мембраностабілізуючу, метаболічну дію при гострих і хронічних захворюваннях серцево-судинної системи, а також при її перенапруженні та дисфункції, тобто цей препарат є як прямим, так і непрямим кардіопротектором [23].

До того, відомо, що адаптаційні та патологічні процеси у спортсменів перебігають на тлі збільшення утворення активних форм кисню та інтенсифікації вільнорадикального окислення біологічних субстратів з формуванням окисного стресу. На сьогодні накопичено чисельні дані щодо значення окисного стресу в забезпеченні функціонування клітин при фізичних навантаженнях [24–26] та існує цілком виправдана та підтверджена експериментальними та клінічними даними думка, що саме окисний стрес є первинною ланкою подальших метаболічних перетворень у міокарді [27–29]. Отже, пошук і дослідження механізмів впливу високоефективних препаратів, здатних посилювати систему антиоксидантного захисту, мінімізувати негативні зміни в роботі серцево-судинної системи та інших системах організму, які лімітують приріст фізичної працездатності, є актуальним завданням сучасної спортивної науки, зокрема біології та фармакології спорту. З'ясування особливостей дії таких речовин дає можливість визначити правильні схеми їх використання з метою запобігання негативного впливу окисного стресу, дефіциту макроергів та основних електролітів при інтенсивних фізичних навантаженнях. На жаль, дослідних робіт з визначення різних сторін впливу препарату АТФ-лонг на фізичну працездатність та метаболічні зміни, що обумовлюють її стимуляцію, в тому числі, показники окисного гомеостазу, за моделювання тривалих навантажень в експерименті практично не існує.

Мета роботи – з'ясувати механізми впливу препарату АТФ-лонг на зміни фізичної працездатності в експериментальних тварин при тривалих фізичних навантаженнях.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження проведені на 30-ти інбредних (лінія Вістар) щурах обох статей масою 150–180 г, яких утримували на стандартному раціоні віварію Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України. Тривале швидкісне навантаження моделювали за допомогою бігу щурів на тредбані протягом 15 днів при швидкості руху стрічки $42 \text{ м} \cdot \text{хв}^{-1}$, визначаючи при цьому тривалість бігу до повного стомлення (неспроможності до подальшого бігу) [30]. Тварин було розподілено на 3 однакових за кількістю (по 10) групи: інтактна група, контрольна – щури, в яких моделювали фізичне навантаження (біг, фізіологічний розчин), основна – щури з фізичним навантаженням та введенням препарату (біг на фоні застосування АТФ-лонг). Препарат, розчиняючи вміст капсули в дистильованій воді, вводили внутрішньоочеревинно в добовій дозі $0,12 \text{ г/кг}$, що еквівалентно дозуванню, наведеному в інструкції виробника для використання АТФ-лонг у людини. Кров для досліджень у щурів брали з хвостової вени під легким ефірним наркозом.

Утримання і використання лабораторних тварин відповідало методам, які рекомендуються Національними нормами з біоетики [31]. Роботу на усіх етапах експерименту виконували відповідно до Положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986), та принципів Гельсінської Декларації (2000).

Дослідження прооксидантно-антиоксидантної рівноваги (ПАР) на мембранному рівні здійснювали, використовуючи суспензію "тіней" еритроцитів, які є адекватним відображенням загального пулу клітинних мембран організму [32], шляхом визначення вмісту малонового діальдегіду (МДА), як одного з проміжних продуктів перекисного окислення ліпідів [33], та відновленого глутатіону (GSH), як одного з основних природних неферментативних антиоксидантів [34]. Спектрофотометрію проводили на фотометрі "Becton PU-65" (Becton Dickinson, США) при довжинах хвилі 220, 232, 278, 400 нм.

Як результуючу цих двох протилежних процесів розраховували прооксидантно-антиоксидантний коефіцієнт (K_{na}) за формулою:

$$K_{na} = \frac{\text{вміст МДА}}{\text{вміст GSH}}$$

де: $K_{\text{па}}$ – прооксидантно-антиоксидантний коефіцієнт, ум. од.;

МДА – концентрація малонового діальдегіду, $\text{нмоль}/10^6 \text{ ер.}$;

GSH – концентрація глутатіону, $10^{12} \text{ ммоль/ер.}$

Вибір лише двох методів дослідження змін окисного гомеостазу був обумовлений тим, що в практиці підготовки спортсменів, з її динамічністю та необхідністю достатньо швидко отримувати результати медико-біологічних обстежень, зокрема, поточних і під час тренувальних зборів, виникає необхідність термінової оцінки функціонального стану спортсменів. На жаль, в цій ситуації немає можливості проводити тривалі складні дослідження, які потребують наявності спеціального обладнання та значної кількості реагентів і часу. Тому в лабораторній діагностиці спортивної діяльності більш доцільними є такі методології, які за умов достатньо високої інформативності, можуть бути виконані за короткий проміжок часу та будуть доступні для розуміння тренером та спортивним лікарем-практиком. З огляду на це, запропонований нами прооксидантно-антиоксидантний коефіцієнт $K_{\text{па}}$, що відображає співвідношення активності процесів перекисного окислення ліпідів та антиоксидантного захисту на мембранному рівні, на базі вимірювання лише двох біохімічних показників дає достатньо інформативну кількісну оцінку вищезазначених процесів та корелює із загальновідомими, проте досить складними, індексами, розробленими для оцінки окисного гомеостазу при фізичних навантаженнях у спортсменів. Зокрема, при здійсненні кількісної інтегральної оцінки окисного стресу за фізичних навантажень за відомим алгоритмом Абакумова М. М., що базується на визначенні співвідношення вмісту та активності максимальної кількості про- та антиоксидантних показників у сироватці (плазмі) крові та еритроцитах [35], встановлено, що значення обчисленого в наших більш ранніх дослідженнях коефіцієнту, залежно від включених до розрахунку параметрів, коливаються від 0,545 до 1,12 в контролі (здорові нетреновані особи) та від 0,766 до 1,85 – у спортсменів, що зіставимо з результатами, одержаними при використанні лише значень МДА та GSH [36]. Відомо, що під час оцінки вираженості окисного стресу, що є невід'ємною складовою медико-біологічного контролю стану спортсменів [37], доцільно використовувати не більш ніж 2-3 параметри, які бажано для біль-

шої наочності переводити в уніфіковану форму у вигляді коефіцієнтів або індексів [38].

Дослідження кислотно-основного стану венозної крові, зміни якого асоціюються з окисним стресом, здійснювали за допомогою портативного аналізатора газів та електролітів "Osmetech OPTI CCA" (OptiMedical Inc., США) при застосуванні для кожного зразка крові одноразових вимірювальних касет та контрольних аутентичних касет того ж виробника. При цьому оцінювали значення рН, ступінь насиченості крові киснем та двоокисом вуглецю.

Електрокардіограми у щурів реєстрували на електрокардіографі "ЕК 1 Т-1/3-07" (Аксион, Росія) в стандартних відведеннях I, II, III (двополюсні відведення від кінцівок: I – ліва і права передні кінцівки, II – ліва задня і права передня кінцівки, III – ліва задня і ліва передня кінцівки), в положенні на спині, з використанням голчастих електродів, які розміщали підшкірно на кінцівці [39]; тварин при цьому наркотизували ефіром.

Статистичну обробку здійснювали за допомогою ліцензійної програми "GraphPadInStat" (США) із визначенням середнього арифметичного (M) та похибки (m). Для оцінки достовірності змін, оскільки отримані дані за критерієм Шапіро-Уїлка відповідали нормальному закону розподілу, використовували параметричний t -критерій Стюдента; відмінності вважали вірогідними при значенні P , не меншому ніж 0,05.

Результати дослідження та їх обговорення

Встановлено, що моделювання тривалого фізичного навантаження у тварин супроводжується активацією процесу перекисного окислення ліпідів зі змінами вираженості ПАР. При цьому вміст малонового діальдегіду в мембранах еритроцитів, порівняно з даними у інтактних тварин, зростає, а вміст відновленого глутатіону, як відображення антиоксидантного захисту, навпаки, знижується. Моделювання ж фізичного навантаження на фоні застосування АТФ-лонг покращує параметри ПАР у клітинних мембранах еритроцитів тварин (Табл. 1), що підтверджує нормалізація значення прооксидантно-антиоксидантного коефіцієнту $K_{\text{па}}$ (Рисунок 1).

Проведений підрахунок значення $K_{\text{па}}$ вказує, що при тривалому фізичному навантаженні в експериментальних тварин контрольної групи спостерігається переважання процесів ліпоперекиснення над ступенем антиоксидантного захисту, що залежить від функціональних резервів ендогенної антиоксидантної системи організму

та неодмінно призводить до запуску багатьох патофізіологічних процесів та погіршення витривалості тварин [40]. У тварин основної групи показник $K_{па}$ зменшується, що свідчить про ак-

тивізацію антиоксидантних механізмів, пригнічення процесів перекисного окислення в скелетній мускулатурі та приводить до відповідного зменшення стомлення [18, 28, 38].

Таблиця 1 – Вплив курсового застосування АТФ-лонг на показники прооксидантно-антиоксидантної рівноваги в мембранах еритроцитів щурів за тривалого фізичного навантаження

Групи тварин та умови дослідження	Показники, що досліджували ($M \pm m$)	
	МДА, нмоль/ 10^6 ер.	GSH, 10^{12} ммоль/ер.
Інтактні тварини (n = 10)	$6,12 \pm 0,21$	$4,45 \pm 0,14$
Контрольна група – фізичне навантаження + фізіологічний розчин (n = 10)	$7,74 \pm 0,121^*$	$3,47 \pm 0,19^*$
Основна група – фізичне навантаження + АТФ-лонг в дозі 0,12 г/кг (n = 10)	$5,32 \pm 0,10^{*#}$	$4,37 \pm 0,11^{\#}$

Примітки: * – $p < 0,05$ порівняно з даними в інтактних тварин;

– $p < 0,05$ порівняно з даними у контрольних тварин

Електрокардіографічне дослідження, проведене у експериментальних щурів, довело, що під дією АТФ-лонг кількість електрокардіограм, на яких реєструються зміни гіпоксичного та дисметаболічного характеру, зменшується на

14,2 % і 18,7 % відповідно, що вказує на позитивний вплив на функціональний стан міокарда та, відповідно, свідчить про кардіопротекторні властивості препарату.



Рисунок 1 – Вплив курсового застосування АТФ-лонг на зміни прооксидантно-антиоксидантного коефіцієнту в мембранах еритроцитів щурів за тривалого фізичного навантаження

У тварин з моделюванням фізичного навантаження результати визначення рН, який зазвичай знижується в динаміці навантажень циклічного характеру (біг, плавання, веслування та ін.) внаслідок накопичення лактату в кровоносному руслі [37, 41] та окисного стресу, що виникає [42], показали, що його (рН – прим. авторів) значення за дії тривалого навантаження незначно (на 0,011), але достовірно ($p < 0,05$), знижується проти даних в інтактних тварин ($7,338 \pm$

$0,002$), що може свідчити про тенденції розвитку метаболічного ацидозу [21]. Водночас достовірних змін рН, порівняно з даними в інтактних тварин, за умов моделювання бігових навантажень на фоні введення АТФ-лонг не було зафіксовано (Рисунок 2). Встановлено, що насичення крові киснем (сатурація, SO_{2v}) при застосуванні препарату вірогідно ($p < 0,05$) збільшується на $12,4 \pm 0,9$ % та складає $88,3 \pm 1,1$ % порівняно з даними у тварин контрольної групи. Тобто у

тварин основної групи величина сатурації кисню практично досягає вихідного рівня цього показника в інтактних щурів, який відповідає значенню $89,8 \pm 1,2 \%$ (Рисунок 3). Такі дані

опосередковано можуть вказувати на поліпшення кисень транспортної функції крові і, відповідно, є передумовою для зростання аеробної витривалості [18, 27].

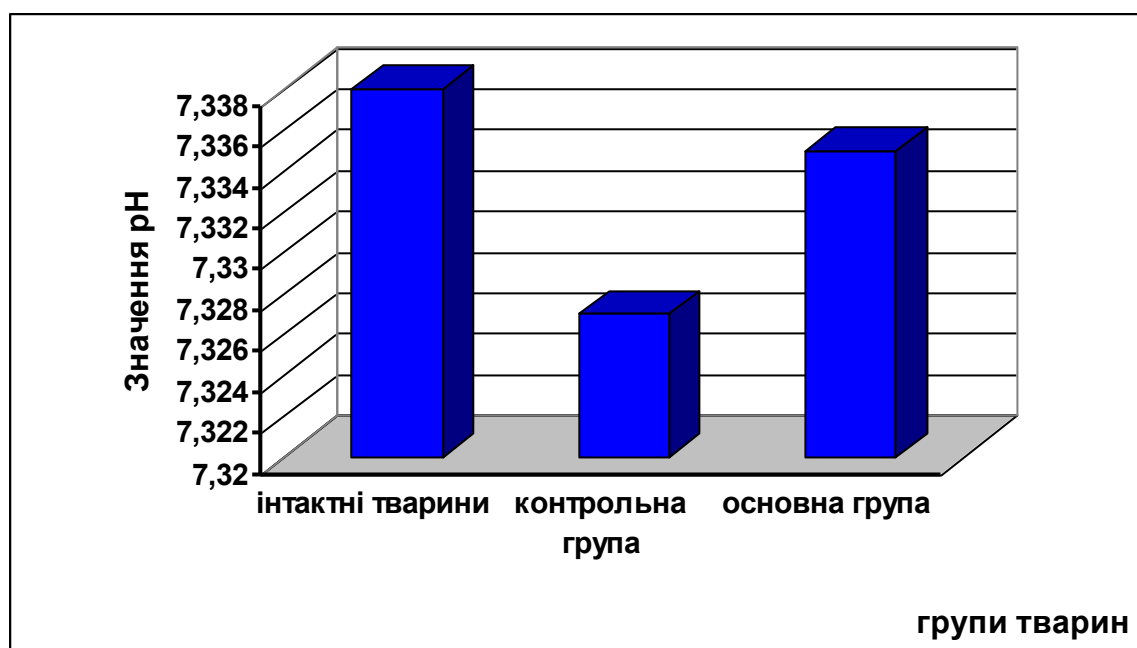


Рисунок 2 – Вплив курсового застосування АТФ-лонг на зміни pH венозної крові щурів за тривалого фізичного навантаження

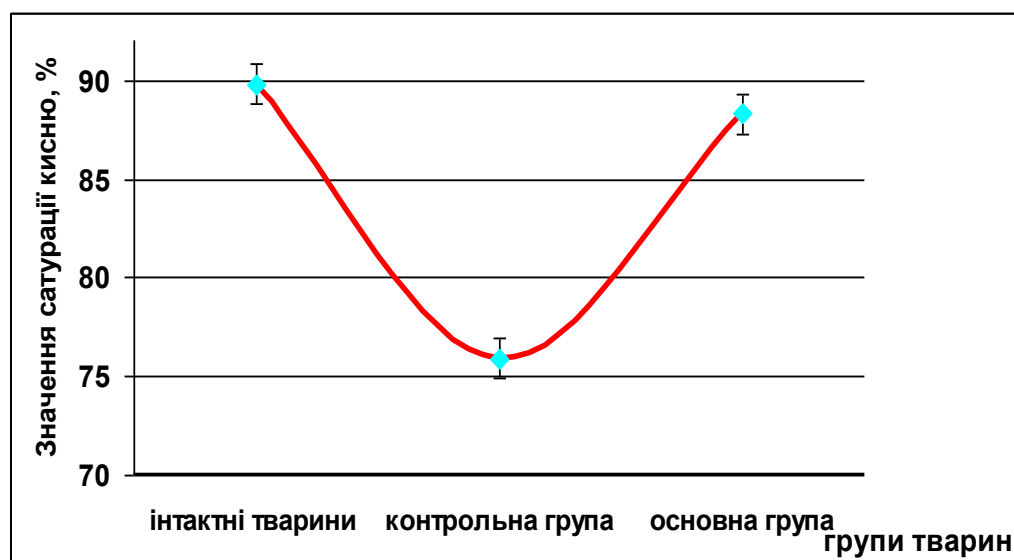


Рисунок 3 – Вплив курсового застосування АТФ-лонг на зміни сатурації кисню у венозній крові щурів за тривалого фізичного навантаження

Під час оцінки змін фізичної працездатності в динаміці експерименту встановлено, що наприкінці спостереження у тварин контрольної групи час бігу на тредбані внаслідок постійних тренувань зростає, порівняно з інтактними щурами, на 42,3 %. В той же час, при внутрішньоочеревинному введенні АТФ-лонг у тварин осно-

вної групи достовірно, проти даних у тварин контрольної групи, спостерігається збільшення час бігу до повного стомлення ще на 20,2 % (Табл. 2), що свідчить про стимуляцію ергогенних характеристик організму та, відповідно, прямі/опосередковані ергогенні властивості препарату.

Таким чином, результати комплексних експериментальних досліджень довели, що застосування метаболітотропного кардіопротектора АТФ-лонг не тільки має нормалізуючий вплив на локальний окисний гомеостаз в клітинних мембранах, але й на системні критерії, значною мірою опосередковані його змінами, такі як рН

крові та сатурація кисню, що закономірно сприяє зростанню витривалості тварин. Ці дані створюють передумови для подальшої оцінки та використання метаболітотропного незабороненого фармакологічного засобу АТФ-лонг у практиці підготовки спортсменів.

Таблиця 2 – Вплив АТФ-лонг на зміни тривалості бігу щурів на тредбані в динаміці експерименту

Групи тварин та умови дослідження	Час бігу на тредбані ($M \pm m$), хв
Інтактні тварини ($n = 10$)	$5,24 \pm 0,22$
Контрольна група – фізичне навантаження + фізіологічний розчин ($n = 10$)	$7,46 \pm 0,53^*$
Основна група – фізичне навантаження + АТФ-лонг в дозі 0,12 г/кг ($n = 10$)	$8,97 \pm 0,28^* \#$

Примітки: * – $p < 0,01$ порівняно з даними в інтактних щурів;

– $p < 0,05$ порівняно з даними у контрольній групі

Покращення показників електрокардіографічного дослідження під впливом препарату, з нашої точки зору, пояснюється тим, що іони магнію, які є природними антагоністами іонів кальцію, забезпечують негативний інотропний ефект на серцевий м'яз, тим самим знижуючи споживання кисню, зменшують периферичний опір за рахунок зниження тонуусу гладком'язових структур судин; магній також пригнічує процеси дезамінування і дефосфорилування [43]. Іони калію підтримують осмотичний та кислотно-основний гомеостаз клітини, беруть участь у забезпеченні трансмембранної різниці потенціалів, активізують синтез макроергів – АТФ і креатинфосфату [44]. Амінокислота гістидин є природною "пасткою" вільних радикалів, забезпечує інгібування процесів перекисного окислення ліпідів, тим самим захищаючи структурні компоненти мембран від переокиснення і гідролізу, запобігаючи їх деградації. Неорганічний фосфор, що утворюється внаслідок гідролізу АТФ, разом з імідазольним кільцем гістидину збільшує ємність клітинного буфера, забезпечуючи тим самим більш стійке збереження структурних елементів клітинної мембрани в умовах ішемії [45], яка виникає при фізичних тренуваннях. За рахунок здатності коригувати метаболічні процеси в міокарді в умовах гіпоксії та ішемії препарат має властивість стимулювати енергетичний обмін, активувати іонотранспортні системи клітинних мембран, відновлювати необхідні концентрації іонів магнію та

калію, покращувати антиоксидантну систему, що забезпечує захист міокарда. АТФ-лонг також активує мембранозалежні ферменти, відновлює ліпідний склад клітинних мембран і знижує вміст сечової кислоти. Препарат є більш стійким до впливу дезамінази, має більшу спорідненість до пуринових рецепторів і сприяє підвищенню працездатності [20].

В практиці спорту велике значення має також контроль за параметрами кислотно-основної рівноваги тканин і крові, оскільки інтенсивна м'язова діяльність майже завжди супроводжується зростанням кисневого дефіциту в організмі [46, 47]. В таких умовах відбувається зсув рН в кислий бік, що сприяє метаболічним порушенням та зриву процесів адаптації [48]. Локальне значення рН навколо мембранних структур підтримується в межах фізіологічних значень, незважаючи на зміни внутрішньоклітинного рН, оскільки при збільшенні клітинного рН імідазольні і фосфатні групи, які входять до складу АТФ-лонг, є компонентами мікрооточення мембран клітин, звільняють протони, а при зниженні рН, навпаки, зв'язують іони водню, тим самим підвищуючи ступінь збереження клітинних структур в умовах гіпоксії, в тому числі, гіпоксії навантаження [49].

В дослідженнях інших авторів також показано антиоксидантні властивості АТФ-лонг, які характеризуються покращенням показників ПОЛ у міокарді, печінці, головному мозку та крові, а також збільшенням стійкості до макси-

мальних фізичних навантажень у експериментальних тварин [50]. Позитивний дозозалежний кардіопротекторний ефект, що виражався "у підвищенні ЛД₅₀ (при введенні препарату в дозі 100 мг·кг⁻¹ маси тіла) в 2,2-2,5 рази" [цит. у перекладі по 45], довели дані експериментальних досліджень стосовно антитоксичних властивостей препарату АТФ-лонг при гострому отруєнні мишей кардіотоксичними препаратами (доксорубіцин, натрію фторид, натрію нітропруссид) [45, 51]. Це також важливий факт, що характеризує препарат як нетоксичний, оскільки у спортсменів токсична дія на міокард здійсню-

ється не тільки завдяки накопиченню середньомолекулярних пептидів як продуктів незавершеного протеолізу [52] та інших токсичних продуктів обміну [53], впливу ергогенних фармакологічних засобів [54], але й завдяки наявності вогнищ хронічної інфекції, що є найбільш частою причиною розвитку екстрасистолії, часто фатальної [55]. Це й обумовлює доцільність та обґрунтованість застосування кардіопротекторного препарату комплексної дії АТФ-лонг за фізичних навантажень та з метою підвищення резистентності до них пацієнтів з порушеннями функції міокарда.

Висновки

1. Вітчизняний препарат метаболіотропного характеру АТФ-лонг в умовах інтенсивних тривалих фізичних навантажень в експерименті приводить до покращення співвідношення прооксидантно-антиоксидантних параметрів, тобто пом'якшує вираженість окисного стресу.

2. Курсове застосування АТФ-лонг в умовах моделювання інтенсивних тривалих фізичних навантажень запобігає зниженню значення рН та супроводжується зростанням ступеня оксигенації крові, що опосередковано вказує на

поліпшення її кисень-транспортної функції.

3. Використання АТФ-лонг за фізичних навантажень в експерименті у щурів приводить до покращання параметрів електрокардіограм тварин.

4. Доведений позитивний вплив застосування АТФ-лонг на параметри фізичної працездатності експериментальних тварин, що обґрунтовує доцільність використання цього незабороненого Всесвітньою антидопінговою агенцією препарату як кардіопротектору з одночасною ергогенною дією.

References (список літератури)

1. Usacheva EV. [Myths and reality of cardioprotective therapy]. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal*. 2016; 9:546–559.
2. Serra-Grima R, Estorch M, Carrio I, Subirana M, Bernà L, Prat T. Marked ventricular repolarization abnormalities in highly trained athletes electrocardiograms: clinical and prognostic implications. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2000; 36(4):1310-1316.
3. Stephens F.B., Greenhaff P.L. Metabolic limitations to performance. The Olympic textbook of science in sport; Ed. by R.J. Maughan. Wiley-Blackwell, 2009: pp. 324–339.
4. Gavrilova EA. *Sportivnoe serdtse. Stressornaya kardiomiopatiya* [Athletic heart. Stressor cardiomyopathy]. Moskva: Sovetskiy sport publ., 2007. 198 p.
5. Thiene G, Corrado D, Schiavon M, Basso C. Screening of competitive athletes to prevent sudden death: implement programmes now. *Heart*. 2013; 99(5):304–306. doi:10.1136/heartjnl-2012-302411.
6. Chekman I.S., Gorchakova N.A., Frantsuzova S.B., Nagornaya E.A. *Metabolitnyie i metabolitotropnyie preparaty v sisteme kardio- i organoproteksii* [Metabolic and metabolototropic drugs in the system of cardio and organoprotection]. Kiev: Naukova dumka publ., 2009. 155 p.
7. Gunina Larisa, Milashyus Kazys. Implementation of the ergogenic action of antioxidative agents. *Problemyi, dostizheniya i perspektivy razvitiya mediko-biologicheskikh i sportivnykh nauk: materialy Mezhdunarodnoy nauchno-prakt. konferentsii* [Proceedings of the International scientific-practical. Conference: Problems, achievements and perspectives of development of medical-biological and sports sciences:]. Herson, 2016, pp. 230–237. (In English).
8. Gunina Larisa, Kostenko Vitaliy. [Cardioprotectors of direct action in sports: the present and the future.]. *Nauka v olimpiyskom sporte*. 2016; 4:44–58.
9. *Zaboroneni spisok-2016. Mizhnarodniy standart* [Forbidden list-2016. International standard]. Vsesvitne antidopingove agentstvo, Kiev: 2016. 20 p.



10. Chekman IS, Gorchakova NA, Frantsuzova SB, Mintser VO, Svintsitskiy A.S. *Kardioprotektoryi* [Cardioprotectors]. Kiev: KMAPO imeni P.L. Shupika publ., 2005. 204 p.
11. Kirichuk LT., Scherban NG. [Metabolite and metabolotrophic drugs in the system of stress protection]. *Mezhdunarodnyy meditsinskiy zhurnal*. 2012;2:103–108.
12. Gunina Larisa. Metabolic cardioprotectors in sport: the focus on last changes in the WADA prohibited list (review). *Sporto Mokslas (Sport Science)*. 2016;4:50–56.
13. Haddad S, Wang Y, Galy B, Korf-Klingebiel M, Hirsch V, Baru AM, Rostami F, Rebol MR, Heineke J, Flögel U, Groos S, Renner A, Toischer K, Zimmermann F, Engeli S, Jordan J, Bauersachs J, Hentze MW, Wollert KC, Kempf TI. Iron-regulatory proteins secure iron availability in cardiomyocytes to prevent heart failure. *Eur. Heart J*. 2017; 38(5):362–372. doi: 10.1093/eurheartj/ehw333
14. Platonov VN, Oleynik SA, Gunina LM. *Doping v sporte i problemyi farmakologicheskogo obespecheniya podgotovki sportsmenov* [Doping in sport and problems of pharmacological support for the training of athletes]. Moskva: Sovetsky sport publ., 2010. 306 p.
15. Makarova G.A. *Farmakologicheskoe obespechenie sportivnoy deyatel'nosti: real'naya effektivnost i spornyye voprosy* [Pharmacological support of sports activities: real effectiveness and contentious issues]. Moskva: Sovetsky sport publ., 2013. 231 p.
16. Liu L, Li H, Cui Y, Li R, Meng F, Ye Z, Zhang X. Calcium Channel Opening Rather than the Release of ATP Causes the Apoptosis of Osteoblasts Induced by Overloaded Mechanical Stimulation. *Cell Physiol Biochem*. 2017; 42(2):441–454. doi: 10.1159/000477592
17. Torrealba N, Aranguiz P, Alonso C, Rothermel BA, Lavandro S. Mitochondria in Structural and Functional Cardiac Remodeling. *Adv. Exp. Med. Biol*. 2017; 982:277–306. doi: 10.1007/978-3-319-55330-6_15
18. Akhmedov AT, Rybin V, Marin-García J. Mitochondrial oxidative metabolism and uncoupling proteins in the failing heart. *Heart Fail. Rev*. 2015; 20(2):227–249. doi: 10.1007/s10741-014-9457-4
19. Smolina N, Bruton J, Kostareva A, Sejersen T. Assaying Mitochondrial Respiration as an Indicator of Cellular Metabolism and Fitness. *Methods Mol Biol*. 2017; 1601:79–87. doi: 10.1007/978-1-4939-6960-9_7
20. Kozlovskiy VA, Shmaliy VI. [ATP as an instant messenger and an instant messenger as a therapeutic target]. *Liki Ukrayini*. 2008; 3(119):48–51.
21. Rozenfeld Aleksandr, Ryamova Kseniya. [Acidosis as a factor limiting muscular activity at physical exertion, and mechanisms of its formation]. *Nauka v olimpiyskom sporte*. 2016; 2:91–97.
22. Winslow RL, Walker MA, Greenstein JL. Modeling calcium regulation of contraction, energetics, signaling, and transcription in the cardiac myocyte. *Wiley Interdiscip. Rev. Syst. Biol. Med*. 2016; 8(1):37–67. doi: 10.1002/wsbm.1322
23. Amosova EN, Bereza NV, Potapikova IV. [Effect of complex therapy with the inclusion of ATP-LONG on the diastolic function of the left ventricle in patients with ischemic heart disease at rest and under isometric loading]. *Likarska sprava*. 2002;3-4:48–50.
24. Tozzi-Ciancarelli MG, Di Massimo C, Mascioli A. Aging of human erythrocytes: the role of membrane perturbations induced by in vitro ATP-depletion. *Cell Mol. Biol*. 1992; 38(3):303–310.
25. Puckeridge M, Chapman BE, Conigrave AD, Kuchel PW. Membrane flickering of the human erythrocyte: physical and chemical effectors. *Eur. Biophys. J*. 2014; 43(4-5):169–177. doi: 10.1007/s00249-014-0952-2
26. Bielska AA Olsen BN, Gale SE. Side-Chain Oxysterols Modulate Cholesterol Accessibility through. *Membrane Remodeling. Biochemistry*. 2014. 53(18):3042–3051. doi:10.1021/bi5000096.
27. Gunina LM, Nosach OV. [Metabolic aspects of the effect of physical activity: oxidative stress and adaptation]. *Ukr. zhurnal klinichnoyi ta laboratornoyi meditsini*. 2012; 4:237–243.
28. Gunina Larisa, Bezuglaya Victoria. Metabolic markers of heart strain in athletes (a review). *Sporto Mokslas (Sport Science)*. 2017; 1:24–31.



29. Cordeiro RM. Reactive oxygen species at phospholipid bilayers: Distribution, mobility and permeation. *Biochim. Biophys. Acta*. 2014; 1838(1):438–444. doi: 10.1016/j.bbame.2013.09.016
30. Tereshina OP, Arkad'ev VG, Gomolyako IV. *Doklinichne vivchennya imunitoksičnoyi diyi likarskih zasobiv: metodichni rekomendatsiyi* [Pre-clinical study of immunotoxic activity of medicinal products: Methodical recommendations]. Kiev, 2000. 20 p.
31. *Bioetichna ekspertiza doklinichnih ta inshih naukovih doslidzen, scho vikonuyutsya na tvarinah. Metodichni rekomendatsiyi natsionalnogo komitetu z pitan bioetiki pri prezidiyi NAN Ukrayini, komitetu z bioetiki pri prezidiyi AMN Ukrayini, Institutu farmakologiyi i toksikologiyi AMN Ukrayini, Derzhavnogo farmakologichnogo tsentru MOZ Ukrayini*. [Bioethical examination of preclinical and other scientific researches carried out on animals: Methodical recommendations of the National Committee on Bioethics at the Presidium of the National Academy of Sciences of Ukraine, Bioethics Committee of the Presidium of the Academy of Medical Sciences of Ukraine, Institute of Pharmacology and Toxicology of the Academy of Medical Sciences of Ukraine, State Pharmacological Center of the Ministry of Health of Ukraine]. Kiev, 2006. 29 p. (In Ukrainian).
32. Paccaud JP, Carpentier JL, Schifferli JA. Direct evidence for the clustered nature of complement receptors type 1 on the erythrocyte membrane. *J. Immunol.* 1988; 141(11):3889–3894.
33. Bankova VV, Prischepova NF, Avratinskiy OI. [A method for evaluating pathological changes in the plasma membrane in children with various diseases]. *Patol. fiziol. i eksper. terapiya*. 1987; 3:78–81.
34. Shvets NI, Davydov VV. [Age features of changes in the glutathione system in the heart of rats with immobilization stress]. *Ukr. biohim. zhurn.* 2008; 80(6):74–78.
35. Abakumov MM, Davydov BV, Golikov AP, Golikov PP, Polumiskov VYu, Matveev SB, inventors. *Sposob integralnoy otsenki oksidativnogo stressa pri neotlozhnykh sostoyaniyakh* [Method of integral estimation of oxidative stress in urgent states]. Russian Patent, N 2002105650/15 RU, 2002.
36. Gunina LM. [Evaluation of the severity of oxidative stress as a component of biochemical control in sport]. *Medsina dlya sporta-2014: Materialy IV Vserossiyskogo Kongressa s mezhdunarodnyim uchastiem* [Proceedings of the Fourth All-Russian Congress with international participation: Medicine for sport-2014]. Kazan', 2014, pp. 61–63. (In Russian).
37. Nikulin BA, Rodionova II. *Biohimicheskiy kontrol v sporte* [Biochemical control in sports]. Moskva: Sovetsky sport publ., 2011. 228 p.
38. Volchegorskiy IA, Shaposhnik II, Alekseev EN, Harchenkova NV. [Content of products of peroxidation of lipids and ceruloplasmin in blood as an indicator of tolerance to physical activity in hypertrophic cardiomyopathy]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2002; 2:11–13.
39. Zapadnyuk IP, Zapadnyuk VI, Zahariya EA, Zapadnyuk BV. *Laboratornyie zhivotnyie. Razvedenie, soderzhanie, ispolzovanie v eksperimente: Uchebnoe posobie* [Laboratory animals. Breeding, content, use in experiment: Tutorial]. Kiev: Vischa shkola publ., 1983. 383 p.
40. Bezuglaya Viktoriya. [Overspending the cardiovascular system at athletes: causes, manifestations, diagnosis, prevention]. *Nauka v olimpiyskom sporte*. 2016; 1:25–32.
41. Fleming N, Vaughan J, Feedback M. Ingestion of oxygenated water enhances lactate clearance kinetics in trained runners. *J. Int. Soc. Sports Nutr.* 2017; 14:9. doi: 10.1186/s12970-017-0166-y
42. Patlar S, Baltaci AK, Mogulkoc R. Effect of vitamin A administration on free radicals and lactate levels in individuals exercised to exhaustion. *Pak. J. Pharm. Sci.* 2016; 29(5):1531–1534. PMID: 27731808
43. Pollard JR, Richardson S, Akhtar M, Lasry P, Neal T, Botting NP, Gani D. Mechanism of 3-methylaspartase probed using deuterium and solvent isotope effects and active-site directed reagents: identification of an essential cysteine residue. *Bioorg. Med. Chem.* 1999; 7(5):949–975. PMID: 10400348
44. Haynes JM, Cook AL. Protein kinase G-induced activation of K(ATP) channels



- reduces contractility of human prostate tissue. *Prostate*. 2006; 66(4):377–385. doi: 10.1002/pros.20355
45. Zhigunova A.K. [Cardioprotective drug ATP-long and its effect on metabolic processes in the myocardium]. *Ukrayinskiy medichniy chasopis*. 2012; 3(89):65–71.
46. Noordhof DA, de Koning JJ, Foster C. The maximal accumulated oxygen deficit method: a valid and reliable measure of anaerobic capacity? *Sports Med*. 2010; 40(4):285–302. doi: 10.2165/11530390-000000000-00000
47. Li Y, Niessen M, Chen X, Hartmann U. Method-induced Differences of Energy Contributions in Adolescent Female Kayaking. *Int. J. Sports Physiol. Perform*. 2017; 24:1–15. doi: 10.1123/ijsp.2016-0491
48. Rybina IL, Miheev AA, Nehvyadovich AI. [Adaptive changes in homeostasis under the influence of intensive physical exercises]. *Voprosy kurortologiy, fizioterapii, lechebnoy fizkulturyi*, 2016; 93(1):21–24. PMID: 27030564
49. Yalimov AA, Zadionchenko VS, Shehyan GG. [The use of myocardial cytoprotector meldonia in the therapy of coronary heart disease with comorbid complications]. *Consilium medicum*. 2013; 15(10):52–56.
50. Vdovenko NV, Lyahov OM, Mogilevich SE, Oliynik SA. [Membranotropic authorities "ATF-LONG"]. *Suchasni problemi nauki ta osviti: materiali V Mizhnarodnoy i mizhdistsiplinarnoyi naukovo-praktichnoy konferentsiyi* [Proceedings of the V International Interdisciplinary Sciences. Conference: Modern Problems of Science and Education]. Kharkiv: Vidavniy tsentr Harkivskogo natsionalnogo unistitutu im. V.N. Karazina, 2004, p. 74 (In Ukrainian).
51. Gunina LM. [Mechanisms of influence of the probiotic "Laminolactate Sport" on the indicators of special training of qualified athletes.]. *Pedagogika, psihologiya i mediko-biologicheskie problemyi fizicheskogo vospitaniya i sporta*. 2012; 4:36–43.
52. Ávila RA, Silva MASC, Peixoto JV, Kassouf-Silva I, Fogaça RTH, Dos Santos L. Mechanisms involved in the in vitro contractile dysfunction induced by different concentrations of ferrous iron in the rat myocardium. *Toxicol In Vitro*. 2016; 36:38–45. doi: 10.1016/j.tiv.2016.07.003
53. Klimenko OV, Chekman IS, Gorchakova NO. [Antitoxic properties of the ATP-Long preparation]. *Liki Ukrayini*. 2005, 3-4:4–11.
54. Sonobe T, Haouzi P. Sulfide Intoxication-Induced Circulatory Failure is Mediated by a Depression in Cardiac Contractility. *Cardiovasc Toxicol*. 2016; 16(1):67–78. doi: 10.1007/s12012-015-9309-z
55. Nagovitsyn AV, Ardashev VN, Voronkov YuI. [Kliniko-diagnosticheskie i ekspertnyie harakteristiki narusheniy serdechnogo ritma u pilotov gosudarstvennoy aviatsii]. *Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina*. 2013; 47(3):43–49.

(received 21.06.2017, published online 29.09.2017)

(одержано 21.06.2017, опубліковано 29.09.2017)

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 № 4 від 14.12.2017 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

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 29.09.2017. Формат 60x84/8
Папір офс. Друк офс.
Ум. друк. арк. 15,22. Обл.-вид. арк. 13,10.
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.