

№ 2 // 2019

ISSN 1605-7295 (Print)
ISSN 2522-1175 (Online)

DOI: 10.30978/UTJ

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ТЕРАПІЇ ІМЕНІ Л.Т. МАЛОЇ

УКРАЇНСЬКИЙ ТЕРАПЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

ЗАСНОВАНИЙ У 1998 РОЦІ

**Рецензоване науково-практичне спеціалізоване видання
терапевтів і сімейних лікарів**

Журнал включено
до Переліку наукових фахових видань України з медичних наук
Додаток 8 до наказу Міністерства освіти і науки України
№ 1328 від 21.12.2015 р.

Журнал зареєстровано в міжнародних наукометричних системах
та спеціалізованих каталогах Index Copernicus, Google Scholar,
Science Index, JIFACTOR, Ulrich's Periodicals Directory, Scientific Indexing
Services, ResearchBib, ICMJE, Polska Bibliografia Naukowa, CrossRef

Журнал внесено до загальнодержавних баз даних
«Україніка наукова», Національної бібліотеки України
імені В.І. Вернадського, «Наукова періодика України»

Матеріали публікуються в УРЖ «Джерело»

www.utj.com.ua
www.vitapol.com.ua

ПП «ІНПОЛ ЛТМ»
Київ // 2019

УКРАЇНСЬКИЙ ТЕРАПЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Головний редактор Г.Д. Фадєєнко

Редакційна колегія

Абрагамович О.О. (Львів)
Амосова К.М. (Київ)
Бабак О.Я. (Харків) (науковий редактор)
Біловол О.М. (Харків)
Воевода М.І. (Новосибірськ, Росія)
Волков В.І. (Харків)
Гаргін В.В. (Харків)
Гріднев О.Є. (Харків)
Денисенко В.П. (Харків)
Дикун І. (Dykun I.) (Ессен, Німеччина)
Железнякова Н.М. (Харків)
Зав'ялова Л.Г. (Новосибірськ, Росія)
Ісаєва Г.С. (Харків)
Іщєйкін К.Є. (Київ)
Коваленко В.М. (Київ)
Коваль С.М. (Харків)
Колеснікова О.В. (Харків)
(заступник головного редактора)

Копиця М.П. (Харків)
Коркушко О.В. (Київ)
Крахмалова О.О. (Харків)
Несен А.О. (Харків)
Нетяженко В.З. (Київ)
Рудик Ю.С. (Харків)
Серік С.А. (Харків)
Симонова Г.І. (Новосибірськ, Росія)
Синяченко О.В. (Лиман)
Топчій І.І. (Харків)
Фещенко Ю.І. (Київ)
Черних В.П. (Харків)
Чернишов В.А. (Харків)
Швець О.В. (Київ)
Янушевич А. (Januszewicz A.)
(Варшава, Польща)
Розенман Й. (Rozenman Y.)
(Тель-Авів, Ізраїль)

Засновники

Державна установа
«Національний інститут терапії
імені Л.Т. Малої НАМН України»,
ПП «ІНПОЛ ЛТМ»

Реєстраційне свідоцтво

КВ № 16646-5118ПР від 21.05.2010 р.

Рекомендовано Вченою радою Національного інституту терапії імені Л.Т. Малої НАМН України

Протокол № 3 від 15.03.2019 р.

Видавець

ПП «ІНПОЛ ЛТМ»

Відповідальний секретар

О.М. Берник

Літературний редактор

О.П. Кісліцина

Комп'ютерна верстка

А.В. Корженівська

Періодичність

4 рази на рік

Друк

ТОВ «ВБ «АванпостПрим»
03035, м. Київ, вул. Сурикова, 3/3
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
ДК №1480 від 26.03.2003 р.

Підписано до друку 19.03.2019 р.

Ум. друк. арк. 13,48

Формат 60 × 84/8. Папір офсет.,

безкислотний®

Друк офсет. Замовлення № 2-19Т

Тираж 2000 прим.

Адреса редакції та видавця

01030, м. Київ,
вул. М. Коцюбинського, 8а

Телефони:

(044) 465-30-83, 278-46-69, 309-69-13

E-mail: vitapol3@gmail.com

Передплатний індекс 21931

Відповідальність за зміст, добір та викладення фактів у статтях несуть автори, за зміст та оформлення інформації про лікарські засоби — замовники. Передрук опублікованих статей можливий за згоди редакції та з посиланням на джерело.

Знаком □ позначена інформація про лікарські засоби для медичних працівників.

Матеріали зі знаком ® друкуються на правах реклами.

За зміст рекламних матеріалів відповідають рекламодавці.

Видання призначене для фахівців галузі охорони здоров'я.

© Український терапевтичний журнал, 2019

© ПП «ІНПОЛ ЛТМ», 2019

www.utj.com.ua, www.vitapol.com.ua

ПОСТАТІ

- 5 Г.Д. Фадєєнко, Д.К. Милославський**
100-річчя від дня народження
академіка Л.Т. Малої:
мозаїка ювілейних урочистостей

ЮВІЛЕЇ

Ювілей академіка
Олега Васильовича Коркушка

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- 14 Г.Д. Фадєєнко, Г.С. Ісаєва,
В.Ю. Гальчінська, Т.М. Бондар**
Персоналізовані підходи до первинної
профілактики серцево-судинних захворювань
- 25 О.С. Хухліна, А.А. Антонів**
Ультрасонографічні та патоморфологічні
маркери стеатозу печінки у хворих
на неалкогольну жирову хворобу печінки
залежно від наявності коморбідної хронічної
хвороби нирок (хронічний пієлонефрит)
та ожиріння
- 33 С.М. Пивовар**
Особливості перебігу серцевої недостатності
у хворих з нетоксичним зобом: клінічні аспекти
- 40 К.П. Лазарєва**
Гендерні відмінності впливу комбінованої
антигіпертензивної терапії на показники
артеріальної гемодинаміки, судинної
жорсткості та структурно-функціонального
стану серця у хворих на неускладнену
артеріальну гіпертензію віком до 65 років
- 52 З.В. Осадчук, Г.Р. Акоюн, Ю.М. Вендзилович,
Н.Р. Данилевич, Н.І. Кіцера, І.Б. Ковалів,
О.В. Новосильна**
Дослідження нового показника
автоімунного навантаження
в генезі цукрового діабету 1 типу
- 57 Л.В. Середюк, І.П. Вакалюк, Г.В. Кернякевич,
Н.М. Кулаєць**
Ефективність застосування мебікару в корекції
психоемоційного фону у хворих на стабільну
ішемічну хворобу серця з постійною формою
фібриляції передсердь

- 63 О.А. Опарін, А.С. Внукова**
Галектин-3 — новий біомаркер хронічної
серцевої недостатності у хворих
на ішемічну хворобу серця із супутньою
гастроезофагеальною рефлюксною хворобою
- 70 Л.С. Бабінець, Н.О. Шевченко, І.М. Галабіцька**
Вікові аспекти стану кісткової тканини
при хронічному панкреатиті
- 75 Є.Я. Ніколенко, О.В. Мартиненко**
Ожиріння в розвитку ішемічної хвороби серця
(за даними популяційних досліджень)

ОГЛЯДИ

- 79 О.Н. Ковалева**
Семантический анализ
и клиническое значение коморбидности
и мультиморбидности
- 87 О.І. Волошин, Н.В. Бачук-Понич,
Л.О. Волошина, В.П. Присяжнюк, В.Л. Васюк,
І.В. Окіпняк**
Синдром хронічної втоми:
клініко-патофізіологічні, діагностичні
та диференційно-діагностичні аспекти
(огляд літератури та дані власних
спостережень)
Частина 1
- 96 Л.М. Стрільчук**
Порівняння швидкості осідання еритроцитів
та рівня С-реактивного протеїну
(огляд літератури та власні дослідження)

ДО ВІДОМА АВТОРІВ

- 103** Умови публікації
в «Українському терапевтичному журналі»

100-річчя від дня народження академіка Л.Т. Малої: мозаїка ювілейних урочистостей

Резюме
повинно
бути 1800
символів

У статті в хронологічному порядку викладено «мозаїку» ювілейних урочистостей, що пройшли в установах м. Харкова та присвячені значній події в сучасній українській медицині — 100-річчю від дня народження видатного вченого, лікаря, вчителя, засновника вітчизняної терапевтичної школи, громадського діяча, академіка Любові Трохимівни Малої.

Ключові слова:

ювілейні урочистості, вітчизняна терапевтична школа,
Мала Любов Трохимівна.

«Не сосчитать ее учеников,
Она в делах их добрых повторялась,
И Малая среди наших земляков,
Великой харьковчанкою осталась...»

*Митрополит Харьковский и Богодуховский
Владыка Никодим*

«Время не властно над памятью тех,
Кто жизнь свою отдал людям!
Великий Учитель, создавший нас всех,
Тебя никогда не забудем!»

С.М. Коваль.

«Ода Любові Трохимівні Малій»

У харківських науково-дослідних інститутах Національної академії медичних наук (НАМН) України вже стало доброю традицією проведення конференцій пам'яті їх засновників — Данилевських читань, конференцій пам'яті професорів М.І. Сітенка, В.Т. Зайцева та ін. З 2004 р. проводяться Щорічні читання пам'яті академіка Л.Т. Малої. [10]. Цього року ювілейна дата завітала і до нашої установи. 13 січня 2019 р. виповнилося 100 років з дня народження Людини з великої літери, мудрого Вчителя, засновника провідної школи терапевтів та кардіологів в Україні і світі, першого директора Інституту терапії (нині є Національним і носить її ім'я), фундатора створення Академії медичних наук України, жінки з міжнародним визнанням, яка пройшла складними шляхами війни, Почесного громадянина міста Харкова № 1, академіка Л.Т. Малої. Любов Трохимівна була для всіх своїх учнів та співробітників взірцем загальнолюдських та професійних здібностей. Улюблені фрази та цитати видатного лікаря стали «крилатими» для її послідовників [3, 4, 6, 7].

Ще в червні 2018 р. рішенням Верховної Ради України був прийнятий протокол № 87 щодо відзначення на державному рівні 100-річчя від дня народження видатного вченого, лікаря, вчителя, засновника вітчизняної терапевтичної школи, громадського діяча академіка Любові Трохимівни Малої. Інститут готувався до ювілею, було оновлено Зимовий сад, у ньому з'явилися нові мешканці. Біля Актової зали був викарбуваний профіль Гіппократа з латинським висловом щодо ролі



**Г.Д. Фадєєнко,
Д.К. Милославський**

ДУ «Національний
інститут терапії
імені Л.Т. Малої
НАМН України»,
Харків

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Фадєєнко Галина Дмитрівна
д. мед. н., проф., директор

61039, м. Харків, просп. Л. Малої, 2а
Тел. (057) 373-90-32, 370-37-37
E-mail: info@therapy.gov.ua

Стаття надійшла до редакції
31 серпня 2018 р.

медицини у суспільстві та розміщено картину-дарунок з епізодом із життя цього відомого стародавнього лікаря.

Медична громадськість України відзначила 100-річчя з дня народження видатної харків'янки із світовою славою цілою низкою заходів. Відбулися Ювілейний день терапевта, Вечір пам'яті академіка Малої у музеї відомих харків'ян імені К.І. Шульженко; круглі столи; виступи на радіомовленні (UA – Українське радіомовлення, Харків, 22.01.2019), телебаченні (канал UA – Харків, 12.01.2019); висвітлення діяльності Л.Т. Малої у фахових журналах («Журнал Національної академії медичних наук України», «Український терапевтичний журнал», «Сучасна гастроентерологія»), медичній періодиці («Здоров'я України»), календарях (КГ «Рубаненки та партнери», ХНМУ), українських і харківських газетах («День», «Слобідський край», «Харьковские известия») [8, 11]. Як ознака заслуг Вченого затверджено Пам'ятну медаль Л.Т. Малої; Академічну премію імені Л. Т. Малої з терапії для науковців. 6 березня 2019 р. було відкрито меморіальну дошку на будинку, в якому Любов Трохимівна мешкала [2]. На початку квітня 2019 р. відбулися Ювілейні щорічні читання, під час роботи конференції всі присутні змогли побачити пам'ятник академіку перед Зимовим садом, вийшла з друку Ювілейна пам'ятна книга про Любов Трохимівну із спогадами учнів та сучасників. Тепер докладніше про ці знаменні події...

17 січня 2019 р. у конференц-залі нашої установи відбувся Ювілейний день терапевта, присвячений 100-річчю з дня народження Вчителя. На заході було зареєстровано 112 вчених, завідувачів терапевтичних та поліклінічних відділень, терапевтів, кардіологів, лікарів загальної практики установ м. Харкова й області. Кандидат медичних наук, старший науковий співробітник відділу артеріальної гіпертензії та профілактики її ускладнень *Д.К. Милославський* розповів про життєвий шлях, наукові досягнення, особисті риси характеру академіка, навів власні спогади про Л.Т. Малу у доповіді «Згадуючи Лікаря, Вчителя, Педагога і Людину з великої літери». Свої думки щодо уявлень про патогенез та лікування хворих з кардіологічною патологією — провідного наукового напрямку досліджень академіка, в історичному та сучасному контексті виклали завідуючий відділом клінічної фармакології та фармакогенетики доктор медичних наук *Ю.С. Рудик* («Еволюція поглядів на проблему серцевої недостатності»), завідувач відділу ішемічної хвороби серця та метаболічних порушень доктор медичних наук *С.А. Серик* («Дисфункція



Підпис????

ендотелію та її корекція як концептуальний підхід у лікуванні і профілактиці серцево-судинних захворювань») і завідувач кафедри клінічної фармакології та внутрішньої медицини ХНМУ доктор медичних наук, професор *І.І. Князькова* («Сучасні уявлення щодо лікування, діагностики та профілактики гострого інфаркту міокарда»). Доповідачі констатували, що Любов Трохимівна Мала володіла даром наукового передбачення, тому більшість її фундаментальних розробок, особливо в галузі профілактичної кардіології, надзвичайно актуальні й у наш час. Наукова діяльність академіка Малої сприяла не тільки розвитку нового напрямку медичних досліджень, а й визнанню терапевтичної школи Харківщини як в Україні, так і за її межами.

24 січня 2019 р. у Музеї відомих харків'ян імені К.І. Шульженко відбувся Вечір пам'яті Любові Трохимівни Малої. У залі зібралися люди, небайдужі до пам'яті цієї Людини, та співробітники Інституту. З оглядом життєвого та творчого шляху Любові Трохимівни, її здобутків виступив секретар Обласного товариства терапевтів Харківського медичного товариства *Д.К. Милославський*.

Любов Трохимівна Мала — академік Національної Академії наук (НАН) України, академік НАМН України, Заслужений діяч науки і техніки України, лауреат Державної премії СРСР, іменних премій корифеїв вітчизняної медицини, Академічної премії з клінічної медицини АМН України, Герой Соціалістичної праці, Герой України. Талановитий Вчитель та педагог, вона з 1946 р. і до кінця життя викладала терапію, готувала нові покоління лікарів як завідувач кафедри шпитальної терапії і клінічної фармакології (1955–2003) Харківського Національного медичного університету (ХНМУ). Під її



Підпис?????

керівництвом захистили дисертації 36 докторів і 188 кандидатів медичних наук. Вона — автор понад 700 наукових робіт, 32 монографій, 26 авторських свідоцтв і 21 патенту.

Як організатор системи охорони здоров'я, академік Л.Т. Мала ініціювала виконання низки кооперативних програм із запобігання провідним серцево-судинним захворюванням, програми CINDY — Україна, Національної програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії в Україні (1999—2012 рр.). Посмертно нагороджена Державною премією України в галузі науки і техніки за цикл наукових фундаментальних праць з кардіології. Американський біографічний інститут в 1996 р. удостоїв її звання «Людина року», а Міжнародний біографічний центр (Кембридж, Велика Британія) включив у видання «2000 видатних вчених ХХ століття» (1998). Їй присвячували книжки, поетичні збірки, пісні, на праці академіка Л.Т. Малої та її школи посилаються понад 350 популярних публікацій. За життя вона набула всенародного визнання, а її смерть залишила почуття неоправданної втрати. Померла Л.Т. Мала 14 квітня 2003 р. після важкої нетривалої хвороби на 85-му році життя. Похована академік Л.Т. Мала на алеї Героїв, на 2-му кладовищі м. Харкова, де в 2004 р. був установлений бронзовий бюст великому терапевту [11]. Меморіальні пам'ятні дошки академіку встановлені на фасадах Національного інституту терапії імені Л.Т. Малої НАМН України та ХНМУ. Її ім'я носять Національний інститут терапії НАМН України, кафедра внутрішньої медицини № 2, клінічної імунології та алергології ХНМУ. В рамках декомунізації в листопаді 2015 р. проспект Постишева в м. Харкові був перейменований на проспект Любові Малої.

Спогадами про Л.Т. Малу поділилися колишній співробітник обласного радіо *Генрієтта*

Верба та экс-керівник прес-служби голови Харківської обласної державної адміністрації (1995—1996) *О.С. Масельського* (1936—1996) *Олексій Яхно*. Останній присвятив вірш моментам свого спілкування з Любов'ю Трохимівною і подарував його співробітникам Інституту. Ці люди особисто зустрічалися з академіком у неї вдома, співпрацювали з нею. Затамувавши подих, присутні прослухали пісню про Любов Трохимівну, написану Митрополитом Харківським і Богодухівським (1989—2011) *Никодимом* (1921—2011). Слухачі були щиро вдячні працівникам музею *О. Гроссу*, *О. Кузьменко* та співробітникам Інституту за можливість ще раз згадати Любов Трохимівну Малу. [5]. На зустрічі було вирішено створити в музеї пам'ятний стенд, присвячений Л.Т. Малій.

19 лютого 2019 р. Національному інституту терапії подаровано портрет Любові Малої роботи харківського митця, члена Співки художників України *Віктора Івановича Ковтуна*, який разом з харківським міським головою (1996—2002), головою ради почесних громадян м. Харкова *М.Д. Пилипчуком* прибув з дарунком до нашої установи.

6 березня 2019 р. сталася подія, на яку чекали всі харків'яни, — відкриття пам'ятної дошки на фасаді будинку за Пушкінським в'їздом, 5, в якому мешкала академік Л.Т. Мала у 1971—2003 рр. У заході взяли участь заступник міського голови з питань охорони здоров'я та соціального захисту населення *Світлана Горбунова-Рубан*, голова Харківської обласної ради *Сергій Чернов*, адміністрація і представники ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», почесні громадяни м. Харкова, автор меморіальної дошки скульптор *Каміб Мамедов*, медики, небайдужі харків'яни. [2]. Світлана Горбунова-Рубан, колишня головна медична сестра нашої установи, в своїй промові зазначила: «Я багато років знала Любов Трохимівну і працювала поряд з нею. Вона виявляла неймовірно гуманне ставлення до пацієнтів, які чекали допомоги, була великим лікарем, вченим і талановитим учителем. Навчала не тільки професії, а й тому, як потрібно правильно працювати, ставитися до людей, будувати робочі відносини всередині колективу. І ми справді були єдиною родиною». Директор Національного інституту терапії імені Л.Т. Малої НАМН України *Галина Фадєєнко* підкреслила, що Любов Малу пам'ятають і люблять за все те, чого вона досягла як педагог, клініцист, вчений, громадський діяч. «Дійсно, вінцем своєї діяльності вона вважала організацію інституту, який потім очолювала більше 20 років і в якому зараз працює

третє покоління її учнів. А цей будинок — не просто будівля, де вона жила, а місце, куди ми приходили і самі, й на запрошення, щоб обговорити як робочі питання, так і власні проблеми», — зазначила вона. З промовами щодо пам'яті про Любов Малу також виступили проректор ХНМУ, професор *Валерій М'ясоєдов* та скульптор Катіб Мамедов.

11–12 квітня 2019 р. відбулася конференція «Ювілейні терапевтичні читання. Клінічна та профілактична медицина: досвід та нові напрямки розвитку», присвячена 100-річчю від дня народження академіка Л.Т. Малої. У роботі конференції взяли участь близько 400 науковців та лікарів різних спеціальностей (терапевти, кардіологи, гастроентерологи, пульмонологи, нефрологи, ендокринологи, клінічні фармакологи), лікарі загальної практики — сімейної медицини. Відвідали урочисту подію президент НАМН України, академік НАМН, член-кореспондент НАН України *Віталій Іванович Цимбалюк*, віцепрезиденти НАМН України академіки *Дмитро Ілліч Заболотний* та *Микола Дмитрович Тронько*, члени президії НАМН України, академік-секретар *Юрій Геннадійович Антипкін*, головний вчений секретар *Володимир Анатолійович Міхньов*. Серед присутніх були харківські вчені, завідувачі кафедр, директори академічних установ — члени-кореспонденти НАМН України *В.В. Бойко*, *Ю.І. Караченцев*, *В.М. Лісовий*, *В.І. Лупальцев*, професори *М.О. Корж*, *М.В. Красносельський*, *Я.Ф. Кутасевич*, *І.В. Лінський*, *Г.М. Даниленко*, *В.В. Мінухін*, учні Любові Малої з різних міст України та зарубіжжя.

Участь в урочистому заході взяли заступник голови Харківської обласної державної адміністрації *Михайло Євгенійович Черняк*, голова Харківської обласної ради *Сергій Іванович Чернов*, народний депутат України, академік НАМН *Олександр Миколайович Біловол*, заступник міського голови з питань охорони здоров'я та соціального захисту населення Світлана Олександрівна Горбунова-Рубан, академік НАН України, голова Північно-Східного наукового центру НАН України *Володимир Петрович Семиноженко*, завідувач кафедри внутрішніх хвороб і сімейної медицини Державного університету медицини і фармації імені Николає Тестеміцану *Валерій Федорович Істратій* з дружиною (м. Кишинів, Молдова), племінниця Любові Трохимівни Малої Тетяна *Олексіївна Сверчкова*, яка проживає в м. Києві, почесні громадяни міста, керівники закладів охорони здоров'я та науково-дослідних установ, учні та шанувальники Любові Малої [1].

О 12.00 відбулося урочисте відкриття бюста академіку Л.Т. Малій, роботи харківського скульп-



Підпис????

тора Катіба Мамедова, у Центральному холі біля Зимового саду з його онлайн-трансляцією в Актівій залі [8]. З теплими спогадами і промовама про ювіляра виступили академіки НАМН В.І. Цимбалюк, О.М Біловол., заступник Харківського міського голови С.О. Горбунова-Рубан, професор Г.Д. Фадеєнко, голова обласної ради С.І. Чернов, заступник голови ХОДА М.Є. Черняк, директор Державного експертного центру МОЗ України *І.Д. Шкробанець*. В режимі онлайн академіка Л.Т. Малу згадали академік НАМН *В.М. Коваленко*, член-кореспондент НАМН України *О.Я. Гречанина*. Усі присутні пам'ятають академіка Любов Малу як людину-епоху, особистий внесок якої у вітчизняну медицину неможливо переоцінити. Під її керівництвом науковий заклад із кардіологічного диспансеру перетворився на Інститут терапії з потужним науковим кадровим потенціалом та лікувальною базою. Інститут став першим в Україні центром Всесвітньої організації охорони здоров'я. Сьогодні колектив Інституту спрямовує свої зусилля на розвиток профілактичної медицини, як найбільш перспективного напрямку в сучасних умовах. Гості поклали квіти до погруддя академіка і поділилися спогадами, пов'язаними з Любов'ю Малою [9].

За словами присутніх, які добре знали та співпрацювали з нею, видатний лікар виховала численних учнів та врятувала життя багатьох людей. «Вона врятувала велику кількість людей і навчила їх жити із серцевими хворобами. А це справжнє мистецтво», — зазначила заступник Харківського міського голови з питань охорони здоров'я та соціального захисту населення Світлана Горбунова-Рубан. У рамках урочистостей відбулася презентація фільму про життя і діяльність Любові Трохимівни Малої, в авторському виконанні доктора медичних наук, професора

Сергія Миколайовича Ковалю, учня академіка Л.Т. Малої, прозвучала Ода Любові Трохимівні з демонстрацією фотоколажу співробітників Інституту, привітання та нагородження співробітників Інституту від Харківської обласної та міської державних адміністрацій, від НАН та НАМН України, презентація пісні «Женщина по имени Любовь», написана Митрополитом Харківським і Богодухівським (1989–2011) Никодимом (1921–2011). Спогадами про вчителя Л.Т. Малу ділився її учень, професор В.Ф. Істратій (Молдова), лунали виступи дикторів, артистів та тріо бандуристів «Купава».

12 квітня в Актівій залі продовжилось вручення грамот та подяк від держадміністрації Новобаварського району м. Харкова. У рамках ювілейної конференції проведено два пленарних засідання, один симпозіум, заслухано 34 доповіді та 43 стендових презентації від провідних вітчизняних та іноземних вчених. У Ювілейних читаннях взяли участь та виступили з доповідями учні академіка Л.Т. Малої професори Г.Д. Фадєєнко, О.Я. Бабак, О.Є. Гріднев, С.М. Коваль, М.П. Копиця, Ю.С. Рудик, С.А. Серик, І.І. Топчій, І.І. Князькова, О.М. Ковальова, В.Й. Целуйко, О.В. Більченко, В.Д. Бабаджан, а також наші гості та друзі, які спілкувались та співпрацювали з академіком Л.Т. Малою: професори І.П. Вакалюк, О.Є. Березін, О.І. Мітченко, Р.І. Яцишин, Л.В. Журавльова, О.А. Гончарова, Л.М. Яковлева. Серед найбільш цікавих пленарних доповідей слід відзначити такі: «Неалкогольна жирова хвороба печінки та серцево-судинний ризик: доказові зв'язки» проф. Г.Д. Фадєєнко (м. Харків); «Корекція холестазу в умовах коморбідної патології: вибір тактики лікування» проф. О.Я. Бабак (м. Харків); «Фактори ризику серцево-судинних захворювань і довжина теломер: чи існує взаємозв'язок?», проф. О.В. Колесникова (м. Харків); «Сімейні гіперхолестеринемії: новий погляд на стару проблему», проф. О.І. Мітченко (м. Київ); «Артеріальна гіпертензія у молодих», проф. І.І. Князькова (м. Харків); «Тромбоемболія легеневої артерії. фактори ризику, діагностика та лікування», проф. В.Й. Целуйко (м. Харків); «Плазмід-індуковані генні механізми антибіотикорезистентності», проф. О.В. Більченко (м. Харків); «Еволюція вивчення серцевої недостатності», проф. О.М. Ковальова (м. Харків); «Нутрицевтика в ревматології», проф. Р.І. Яцишин (м. Івано-Франківськ); «Вплив α -ліпоєвої кислоти на артеріальну жорсткість, маркери дисфункції ендотелію і кардіоваскулярний ризик», проф. Л.В. Журавльова (м. Харків); «Кардіоваскулярний ризик у хворих на цукровий діабет 2 типу з абдомінальним ожирінням на тлі нор-



погана
якість

Підпис????

мальної маси тіла», проф. О.А. Гончарова (м. Харків); «Молекулярна алергодіагностика з використанням одно- та багатокомпонентних методів, можливості вибору лікування», проф. В.Д. Бабаджан (м. Харків). На симпозіумі «Актуальні питання діагностики та лікування коронарогенних та некоронарогенних захворювань міокарда» було розглянуто питання сучасних напрямів відновного лікування та реабілітації хворих на гострий коронарний синдром (проф. І.П. Вакалюк, м. Івано-Франківськ), роль біомаркерів в прогнозуванні перебігу серцевої недостатності та інфаркту міокарда (проф. О.Є. Березін, м. Запоріжжя; проф. М.П. Копиця, м. Харків), узагальнено досвід коронарних інтервенцій (к. мед. н. І.В. Полівенко, м. Харків). Виступаючі наголошували на важливості персоналізованого підходу до профілактики серцево-судинних захворювань (д. мед. н. Г.С. Ісаєва, м. Харків) [1]. У дні Ювілейної конференції також вийшла з друку монографія «Л.Т. Мала та її спадщина» із спогадами учнів та людей, які співпрацювали з нею: академіка НАМН України О.В. Коркушка, члена-кореспондента НАМН Ю.О. Філіппова, директора Національного музею історії медицини МОЗ України, професора В.П. Шипуліна, депутата обласної ради М.Д. Пилипчука та багатьох інших.

У книзі викладено епізоди з життя академіка, шлях у науку крізь призму її власного сприйняття дійсності, історію створення «Дворця спасення и науки» та основні наукові напрями діяльності терапевтичної школи Л.Т. Малої.

Доповідь, присвячена пам'яті академіка Любові Малої, проголошувалась на ХХІІІ Слобожанських читаннях 17 квітня 2019 року «Медики-ювіляри 2019 року», вийшла в світ стаття до

100-річчя від дня її народження в збірці «Культурна спадщина Слобожанщини» [7].

Про академіка Л.Т. Малою не можна говорити в минулому часі. Сьогодні ми віддаємо данину пам'яті про Любов Трохимівну як живу легенду нашої медицини, берегиню та славного продовжувача традицій вітчизняної терапевтичної

школи, видатну особистість ХХ століття, Вченого, Лікаря, Учителя і Людину з великої літери. Ювілейні урочистості ще раз продемонстрували вагомості досягнення школи академіка Л.Т. Малої і рельєфно відобразили ті нові перспективи, на які повинні орієнтуватись співробітники Інституту в дусі сучасності.

Конфлікту інтересів немає. Участь авторів????

Список літератури

- 100-річчя з дня народження Л. Малої. Ювілейні терапевтичні читання.— URL: <http://www.amnu.gov.ua/index.php?p=news&area=1&newsid=1183&name=100-r-chchya-z-dnya-narodzhennya-l-malo-yuv-lein-terapevtichn-chitannya>.
- В Харькове открыли мемориальную доску Любви Малой.— URL: <http://www.city.kharkov.ua/ru/news/u-kharkovi-vidkrili-memorialnu-doshku-lyubovi-maloy-1148.html>.
- Велика Малая. Правила життя найвідомішого харківського кардіолога // Слобідський край.— 2019. URL: <http://www.slk.kh.ua/multimedia/istoriya/istoriyi-zhittya/velika-malaya.-pravila-zhittya-najvidomishogo-xarkivskogo-kardiologa.html>.
- Виленский Ю. Академик Любовь Трофимовна Малая. Героическая симфония. К 100-летию со дня рождения // Здоров'я України XXI сторіччя.— 2018.— № 24 (445).— С. 38—39.
- Інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України. 24 січня 2019 року в Музеї відомих харків'ян імені К.І. Шульженко відбувся Вечір пам'яті академіка Любові Трохимівни Малої.— URL: <https://therapy.org.ua/uk/novyny/487—24-sichnya-2019-roku-vidbuvsya-vechir-pam-yati-pochesnogo-gromadyanina-m-kharkova-l-t-maloji>.
- Малая Любовь Трофимовна. Ученики об учителе / Под. ред. проф. Г.Д. Фадеевко.— Харьков: Кроссруд, 2013.— 164 с.
- Милославський Д.К. Берегиня і славний продовжувач традицій вітчизняної терапевтичної школи (до 100-ї річниці від дня народження академіка Любові Трохимівни Малої) // Культурна спадщина Слобожанщини.— 2019.— № 40.— С. 33—52.
- Невська Т. Інтерв'ю щодо пам'яті академіка Л.Т. Малої «Жизнь, посвященная людям» // Газета «Харьковские известия».— № 20 (20) від 23.03.2019.— С. 1, 6.
- Степаненко В. В Харькове открыт памятный монумент к 100-летию академика Любви Малой.— URL: <https://www.objectiv.tv/objectively/2019/04/11/v-harkove-otkryt-pamyatnyj-monument-k-100-letiyu-akademika-lyubovi-maloj/>
- Фадеевко Г.Д., Милославський Д.К. Видатні постаті, сторінки історії та співпраці харківських державних установ Національної академії медичних наук України (до 25-річчя створення Національної академії медичних наук України) // Укр. тер. журн.— 2018.— № 1.— С. 5—18.
- Фадеевко Г.Д., Милославський Д.К. Лікар, вчений, педагог і людина з великої літери (до 100-ї річниці з дня народження академіка Любові Трохимівни Малої). Представлена академіком НАМН України О.М. Біловолом // «Журнал Національної академії медичних наук України».— 2019.— Т. 25.— № 1.— С. 104—112.

Г.Д. Фадеевко, Д.К. Милославский

ГУ «Национальный институт терапии имени Л.Т. Малой АМН Украины», Харьков

100-летие со дня рождения академика Л.Т. Малой: мозаика юбилейных торжеств

В статье в хронологическом порядке изложена «мозаика» юбилейных торжеств, которые прошли в учреждениях г. Харькова и посвящены значительному событию в современной украинской медицине — 100-летию со дня рождения выдающегося ученого, врача, учителя, основателя отечественной терапевтической школы, общественного деятеля академика Любови Трофимовны Малой.

Ключевые слова: юбилейные торжества, отечественная терапевтическая школа, Малая Любовь Трофимовна.

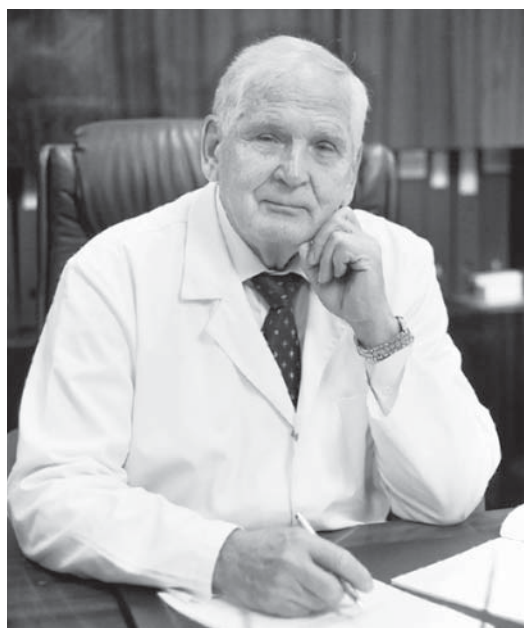
G.D. Fadeenko, D.K. Miloslavsky

SI «L.T. Mala National Therapy Institute of NAMS of Ukraine», Kharkiv

Centenary anniversary of the birthday of academician Lubov Malaya: the mosaic of celebrations

The article presents in chronological order a «mosaic» of jubilee celebrations that took place in institutions of Kharkiv and associated with a significant event in modern Ukrainian medicine — the 100th anniversary of the outstanding scientist, physician, educator, founder of the domestic therapeutic school, public figure academician Malaya Lyubov Trofimovna.

Key words: jubilee celebrations, domestic therapeutic school, Malaya Lyubov Trofimovna.



Ювілей академіка Олега Васильовича Коркушка

Дев'ятнадцятого лютого 2019 р. виповнюється 90 років з дня народження і 65 років наукової, педагогічної, лікарської та громадської діяльності відомого терапевта і геронтолога, керівника сектора клінічної геронтології і геріатрії, завідувача відділу клінічної фізіології і патології внутрішніх органів ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», академіка НАМН України, чл.-кор. НАН України, чл.-кор. РАН, заслуженого діяча науки і техніки України, лауреата Державних премій УРСР і України, професора Олега Васильовича Коркушка.

Після закінчення в 1954 р. лікувального факультету Київського медичного інституту О.В. Коркушко завідував сільською амбулаторією на Житомирщині, потім навчався в аспірантурі на кафедрі терапії № 1 Київського інституту удосконалення лікарів, яку очолював професор Д.Ф. Чеботарьов. З 1958 до 1960 р. працював асистентом кафедри, вивчав функціональний стан печінки при гнійних захворюваннях легень, розробляв питання консервативного лікування хворих, їхньої передопераційної підготовки. Кандидатська дисертація була успішно захищена у 1961 р.

Подальший творчий шлях Олега Васильовича пов'язаний з Інститутом геронтології АМН СРСР

(нині — ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України»). У 1964—1978 рр. він керував лабораторією функціональної діагностики, а з 1978 р. очолює відділ клінічної фізіології і патології внутрішніх органів. У 1969 р. захистив докторську дисертацію «Клініко-функціональні особливості серцево-судинної системи у літніх, старих людей і довгожителів», в якій узагальнив результати досліджень функціонального стану серцево-судинної системи при старінні та вперше представив нормативи показників по десятиліттях, які надалі використовувалися для розмежування вікових і патологічних змін.¹

Характерною особливістю наукової діяльності О.В. Коркушка є широта інтересів, тісний зв'язок вирішуваних питань з потребами практичної охорони здоров'я. Його багатогранну діяльність вирізняє глибина наукового пошуку, прагнення дійти до самої суті явищ, що вивчаються, розкрити їх механізми.

У дослідженнях О.В. Коркушка з клінічної фізіології серцево-судинної системи з'ясовано вікові особливості функцій серця, периферичного кровообігу, мікроциркуляції, функціонального стану ендотелію судин, механізми нейроендокринної регуляції, добові біоритми, визначено

шляхи підвищення резистентності серцево-судинної системи до впливу стресових чинників, методи поліпшення фізичної працездатності, визначено роль ендотеліальної дисфункції в розвитку серцево-судинної патології у людей похилого віку. Розроблено і впроваджено нові методи діагностики, лікування і реабілітації хворих літнього віку з ішемічною хворобою серця, гіпертонічною хворобою, порушеннями серцевого ритму, серцевою недостатністю.

У дослідженнях Олега Васильовича з клінічної фізіології дихальної системи визначено вікові особливості вентиляційної функції легень, бронхіальної прохідності, дифузійної здатності легень, регіонарного кровотоку, кисневотранспортної функції еритроцитів, обміну кисню в тканинах. Обґрунтовано концепцію розвитку гіпоксії при старінні, розкрито її механізми, запропоновано шляхи підвищення стійкості організму до гіпоксії в літньому віці. Водночас розроблялися питання патогенезу, діагностики, лікування і реабілітації хворих похилого віку з хронічним обструктивним захворюванням легень.

Завдяки науковим роботам О.В. Коркушка та його учнів розкрито вікові особливості патогенезу захворювань системи травлення. Показано роль нейрогуморальних механізмів у формуванні вікових змін моторної і секреторної функції шлунка, зовнішньосекреторної функції підшлункової залози, вдосконалено методи діагностики, лікування і профілактики захворювань системи травлення в осіб похилого та старечого віку.

Одним з пріоритетних напрямів наукової діяльності академіка О.В. Коркушка є розробка концепції передчасного (прискореного) старіння людини, методик визначення функціонального віку фізіологічних систем, обґрунтування і впровадження раціональних режимів фізичних і гіпоксичних тренувань, оптимальних схем застосування геропротекторів для профілактики прискореного старіння та лікування вікзалежної патології.

Протягом останнього десятиріччя О.В. Коркушком та його учнями виконано цикл досліджень, які дозволили з'ясувати особливості преддіабетичних порушень вуглеводного обміну залежно від віку, визначити їх частоту і структуру, передумови і механізми розвитку, зв'язок із факторами кардіоваскулярного ризику, вдосконалити діагностику інсулінорезистентності та дисфункції β -клітин острівців підшлункової залози, обґрунтувати нові методи корекції преддіабетичних порушень та визначити їх ефективність в осіб похилого віку.

Під керівництвом Олега Васильовича підготовлено і захищено 23 докторських і 74 канди-

датських дисертацій, пройшли навчання понад 220 аспірантів і клінічних ординаторів.

О.В. Коркушко є автором більш ніж 900 наукових праць, у тому числі 17 монографій. Серед них: «Передчасне старіння людини» (1979), «Клінічна кардіологія в геріатрії» (1980), «Гіпоксія і старіння» (1980), «Серцево-судинна система і вік» (1983), «Неспецифічні захворювання легень в геріатричній практиці» (1984), «Система згортання крові при старінні» (1988), «Геріатрія в терапевтичній практиці» (1993), «Пептидні препарати тимуса й епіфізу в профілактиці прискореного старіння» (2002), «Аналіз варіабельного ритму серця в клінічній практиці: вікові аспекти» (2002), «Передчасне старіння: фактори ризику, діагностика, засоби попередження, метаболічна терапія» (2003), «Пінеальна залоза. Шляхи корекції при старінні» (2006), «Тромбоцити: фізіологія, морфологія, вікові і патологічні особливості, антитромбоцитарна терапія» (2011), «Гіпоксія як метод підвищення адаптаційної здатності організму» (2015). У Олега Васильовича більше 40 патентів та авторських свідоцтв.

Дослідження О.В. Коркушка в галузі вікової фізіології, клінічної геронтології і геріатрії отримали визнання в науковому світі нашої країни та за її межами. Олег Васильович — заслужений діяч науки і техніки України, лауреат трьох державних премій. Державна премія УРСР 1984 р. присуджена йому за цикл досліджень, присвячених віковій фізіології і патології, розробку нових методів діагностики і лікування захворювань внутрішніх органів у людей похилого віку. У 1997 р. вчений удостоєний Державної премії України за створення препаратів і продуктів спрямованої дії для людини і тварин з використанням молочнокислих бактерій. У 2003 р. йому присуджена Державна премія України за цикл робіт, в яких досліджено фундаментальні механізми дії окису азоту на серцево-судинну систему. За монографію «Геріатрія в терапевтичній практиці» О.В. Коркушко в 1994 р. удостоєний премії імені С.П. Боткіна РАМН, а в 1995 р. — премії імені акад. Н.Д. Стражеска НАН України. За монографію «Пінеальна залоза. Шляхи корекції при старінні» в 2010 р. йому присуджено премію імені Д.Ф. Чеботарьова НАН України.

У 1993 р. О.В. Коркушко був одним із фундаторів Академії медичних наук України. За вагомий внесок у розвиток Національної академії медичних наук України та з нагоди її 25-річчя академіка нагороджено Орденом Преподобного Агапіта Целителя Печерського. А під час урочистостей з нагоди 100-річчя від дня заснування

НАН України йому вручено пам'ятну медаль Національної академії наук.

Плідну наукову і педагогічну діяльність О.В. Коркушко поєднує з великою науково-організаційною роботою. Упродовж багатьох років був заступником голови правління Наукового товариства геронтологів і геріатрів, головою проблемної комісії Наукової ради з геронтології та геріатрії, заступником редактора розділу «Геронтологія» Великої медичної енциклопедії, головним редактором журналу «Кровообіг та гемостаз». Він – президент Української асоціації «Мікроциркуляція, гемореологія, тромбоутворення», член редакційних колегій «Журналу НАМН України», «Українського терапевтичного журналу», «Українського кардіологічного журналу», «Українського пульмонологічного

журналу», журналів «Лікарська справа», «Сучасна гастроентерологія», «Проблеми старения и долголетия», «Тромбоз, гемостаз, реологія», «Geriatrics», «Z. Gerontologie», член правління Наукового медичного товариства геронтологів і геріатрів України, Українського кардіологічного товариства, почесний член геронтологічних товариств Німеччини і Болгарії, член спеціалізованої ради при ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска НАМН України».

Колеги, учні, редакційна колегія «Українського терапевтичного журналу» щиро вітають Олега Васильовича Коркушка з ювілеєм, бажають йому міцного здоров'я, активного довголіття, творчого натхнення.

Персоналізовані підходи до первинної профілактики серцево-судинних захворювань

Мета роботи — оцінити антропометричні показники, рівень ліпідів крові, а також їх динаміку при модифікації способу життя в осіб з різними варіантами поліморфних локусів генів β -адренергічних рецепторів.

Матеріали та методи. До дослідження було включено 110 осіб з помірним і високим серцево-судинним ризиком. Визначали артеріальний тиск, зріст, вагу, склад тіла (Body Composition Monitor BF511, Omron). Для оцінки фізичної активності використовували опитувальник International Questionnaire on Physical Activity. Пацієнтові надавали індивідуалізовані рекомендації щодо розширення фізичної активності, розроблені за допомогою комп'ютерної програми «Обмін речовин» (НВФ Літех, РФ) на основі генетичного тестування. Рівень загального холестерину і його фракцій визначали ферментативним методом (аналізатор HumaStar 200). Генотипування поліморфних сайтів генів ADRB2 (Gln27Glu, C531G, rs1042714 і Agr16Gly, A46G, rs1042713) й ADRB3 (Trp64Agr, T190C, rs4994) проводили методом полімеразної ланцюгової реакції в режимі реального часу (набори реактивів SNP-експрес-SHOT, НВФ «Літех»). Статистичний аналіз проводили за допомогою програми SPSS 17.0.

Результати та обговорення. Встановлено, що носії генотипу CC поліморфного локусу C531G гена ADRB2, генотипів AA + AG поліморфного локусу A46G гена ADRB2 і генотипу TC поліморфізму T190C гена ADRB3 мають більш низьку частку м'язової тканини. Розширення фізичної активності в осіб з наявністю генотипів AA + AG поліморфного локусу A46G гена ADRB2 і TT локусу T190C ADRB3 супроводжується достовірним зниженням частки жирової тканини ($p = 0,0061$ та $p = 0,0004$; W відповідно) та збільшенням частки м'язової тканини ($p = 0,0061$ та $p = 0,0031$; W відповідно). У носіїв генотипів AA + AG поліморфного локусу A46G гена ADRB2 і генотипу TT поліморфізму T190C гена ADRB3 при розширенні фізичної активності також відзначено достовірне зниження холестерину ліпопротеїнів низької щільності ($p = 0,029$ та $p = 0,021$; W відповідно).

Висновки. Носійство генотипів AA + AG поліморфного локусу A46G гена ADRB2 і TT локусу T190C ADRB3 асоційоване з достовірним зниженням частки жирової тканини і збільшенням частки м'язової тканини, а також достовірним зниженням холестерину ліпопротеїдів низької щільності при розширенні фізичної активності.

Ключові слова:

холестерин, надлишкова вага, первинна профілактика, поліморфізм бета-адренорецепторів.

Частота виникнення серцево-судинних захворювань суттєво знизилась протягом останніх років, насамперед завдяки проведенню системних скоординованих профілактичних заходів з виявлення і корекції факторів ризику. В той же час серцево-судинні захворювання залишаються основною причиною смерті в більшості країн світу. Незважаючи на те, що рекомендації з корекції факторів ризику розроблені достатньо добре і детально, впровадження їх у клінічну роботу залишається вкрай незадовільним. Дослідження EUROASPIRE IV продемонструвало, що серед пацієнтів, які отримували препарати для контролю артеріального тиску, тільки у 35,0% чоловіків і 48,4% жінок було зафіксовано артеріальний тиск $\leq 140/90$ мм рт. ст. Ще рідше



Г.Д. Фадєєнко,
Г.С. Ісаєва,
В.Ю. Гальчінська,
Т.М. Бондар

ДУ «Національний інститут імені Л.Т. Малої НАМН України», Харків

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Фадєєнко Галина Дмитрівна
д. мед. н, проф., директор

61039, м. Харків, просп. Л. Малої, 2А
Тел. (057) 373-90-32
E-mail: info@therapy.gov.ua

Стаття надійшла до редакції
31 серпня 2018 р.

пацієнти мають цільовий рівень холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ). Наприклад, рівень ХС ЛПНЩ менше 2,5 ммоль/л серед тих, хто отримував ліпідознижуючі препарати, було зафіксовано лише у 39,9% чоловіків і 27,0% жінок [8]. Ще більш складним завданням виявляється корекція способу життя. Наприклад, тільки 23,6% чоловіків і 13,0% жінок зазначили, що регулярно, тричі на тиждень, мають важке фізичне навантаження тривалістю більше 20 хв [8]. Серед можливих причин цього явища — низька комплаєнтність пацієнтів до призначень лікарів, невиконання стандартизованих рекомендацій самими лікарями, незадовільний психологічний контакт лікар—пацієнт, низький рівень освіти самих пацієнтів, низьке соціально-економічне становище пацієнтів та ін. Безумовно, достатньо велике значення має генетична схильність пацієнтів до тих чи інших порушень обміну речовин [10]. Якби причини не лежали в основі недостатнього контролю основних факторів ризику, слід визнати, що стандартизовані рекомендації не можуть бути рівнозначно застосовані до всіх хворих, і далеко не завжди їх виконання дає бажаний результат. Існують різні стратегії підвищення ефективності профілактичних заходів. Більш глибокому впровадженню стандартизованих рекомендацій сприяють освітні програми для лікарів і пацієнтів. Також велике значення мають державні програми з реімбурсації медичних витрат пацієнтів, що робить лікування більш доступним. Але навіть серед пацієнтів, які отримують терапію в повному обсязі та мають доступ до професійних консультантів із здорового способу життя, не завжди вдається досягнути бажаного результату. При цьому найбільші труднощі очікують лікаря при спробі корекції поведінкових факторів ризику. Наприклад, у Швейцарії не більше 30% пацієнтів, що отримали професійні консультації з профілактики, мають рекомендований рівень фізичної активності [16]. За даними інтернет-ресурсу Digital.nhs.uk, у Великій Британії 35% чоловіків і 24% жінок мають необхідний рівень фізичної активності, і лише 29% пацієнтів вживають необхідну кількість овочів та фруктів. Наведені дані дозволяють припустити, що стандартні рекомендації, розроблені для усередненого пацієнта, «працюють» далеко не завжди, і сьогодні диктує необхідність пошуку нових стратегій.

Одним з таких стратегічних напрямів є персоналізована, або «точна», медицина (precision medicine). Під нею розуміють стратегію профілактики і лікування, яка базується на індивідуальних генетичних факторах, урахуванні особливостей оточуючого середовища, індивідуаль-

ному досвіді пацієнта. Відомо, що модифікація способу життя, що включає розширення фізичного навантаження, дієтичні заходи, в одних осіб приводить до швидких позитивних змін, тоді як інші можуть роками займатися спортом, дотримуватися дієти, але зміни з боку маси тіла, глюкози і ліпідів будуть мінімальними. Достатньо складно встановити, в якій кількості пацієнтів втручання щодо корекції способу життя виявились неефективними. Як правило, автори надають середні показники зниження ваги або зміни метаболічних параметрів. Тим не менш, у своїй роботі A. Goday та співавт. демонструють, що при призначенні дієти із значним обмеженням добової калорійної цінності зниження ваги на 10% було досягнуто у 85% пацієнтів. При стандартному обмеженні раціону тільки 17,6% учасників дослідження досягли бажаних антропометричних показників [3]. Наведені цифрові дані з погляду персоналізованої медицини дозволяють поставити наступні запитання: чому 17,6% пацієнтів мали задовільний результат при стандартному обмеженні калоражу, а 15% не мали ефекту при жорсткому його обмеженні?

Іншими словами, пошук індивідуальних генетичних факторів, які б сприяли більш ефективній відповіді на певний тип дієтичного втручання або фізичного навантаження, дозволив би більш точно підбирати тип втручання і, як наслідок, отримувати кращі результати.

Мета роботи — оцінити антропометричні показники, рівень ліпідів крові, а також динаміку цих параметрів при модифікації способу життя в осіб з різними варіантами поліморфних локусів генів β -адренергічних рецепторів.

Матеріали та методи

Дизайн дослідження. Дослідження проводилось на базі ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України». На першому етапі дослідження оцінювали рівень фізичної активності, антропометричні показники, артеріальний тиск, загальний холестерин (ЗХС) та його фракції. На другому етапі оцінювали вплив збільшення фізичного навантаження на антропометричні показники, артеріальний тиск, ліпіди крові. До другого етапу дослідження залучали тільки пацієнтів з низькою фізичною активністю. Фізичну активність вважали низькою, якщо пацієнт набрав менше 21 бала за тестом «міжнародний опитувальник з фізичної активності» (International Questionnaire on Physical Activity — IPAQ). Розширення фізичного навантаження констатували, якщо пацієнт після отриманих рекомендацій мав 25 балів за даними IPAQ. Усі пацієнти також отримували стандартні дієтичні

рекомендації для корекції дисліпідемії [12]. Виконання рекомендацій оцінювали за даним щоденника пацієнта. Дані пацієнтів, які не виконували рекомендацій, виключали з аналізу.

Обстежена популяція. У дослідженні взяли участь 110 осіб, які мали помірний або високий серцево-судинний ризик і медіана віку яких дорівнювала 44,2 [31,1–50,5] року. Критеріями включення до дослідження були: помірний і високий серцево-судинний ризик, бажання і можливість дотримувати рекомендації лікаря щодо розширення фізичного навантаження і харчування. Серед пацієнтів, які брали участь у дослідженні, 35 (23,3%) мали гіпертонічну хворобу I–II стадії. У дослідження не включали пацієнтів з ішемічною хворобою серця; тих, що мали інсульт в анамнезі; пацієнтів з доведеним атеросклеротичним ураженням коронарних артерій; серцевою недостатністю; тих, що отримували статини; пацієнтів з порушеннями гормонпродуруючої функції щитоподібної залози; пацієнтів, які страждають на захворювання, що порушують фізичну активність, рухливість; пацієнтів, що дотримуються дієти із значним обмеженням нутрієнтів; пацієнтів, які на початку дослідження мали регулярні спортивні тренування; пацієнтів з індексом маси тіла (ІМТ) більше 40 кг/м²; осіб, які страждають на цукровий діабет 1 і 2 типів. Для корекції артеріального тиску у хворих на гіпертонічну хворобу використовували раміприл в дозі 5–10 мг/добу, в разі неостатнього ефекту призначали амлодипін у дозі 5–10 мг на добу.

Оцінка серцево-судинного ризику. Оцінку серцево-судинного ризику проводили відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів з профілактики серцево-судинних захворювань (2016) [12].

Інструментальні дослідження. Усім пацієнтам визначали артеріальний тиск, зріст, вагу, склад тіла. Визначення артеріального тиску проводилось відповідно до діючих рекомендацій Європейського товариства кардіологів з артеріальної гіпертензії.

Антропометричні показники оцінювали в легкому одязі, без взуття, в першій половині дня. Індекс маси тіла (ІМТ) розраховували за формулою: $ІМТ = \text{маса тіла (кг)} / \text{зріст (м}^2\text{)}$

Склад тіла визначали методом біоелектричного імпеданса за допомогою приладу Body Composition Monitor BF511, виробництва Omron (Китай).

Біохімічні дослідження. Забір зразків крові для визначення рівня глюкози і холестерину (ХС) проводився в першій половині дня, натщесерце, після 9-годинного інтервалу без прийому їжі

з кубітальної вени в об'ємі 10 мл. Рівень загального ХС, тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) визначали ферментативним методом на біохімічному аналізаторі HumaStar 200 (Human, Німеччина) з використанням наборів реактивів Human (Німеччина). Рівень холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ) розраховували за формулою:

$$\text{ХС ЛПНЩ} = \text{ТГ} / 2,2.$$

Рівень ХС ЛПНЩ розраховували за формулою Friedewald W.T.:

$$\begin{aligned} \text{ХС ЛПНЩ (ммоль/л)} &= \\ &= 3\text{ХС} - \text{ХС ЛПВЩ} - \text{ТГ} / 2,2 \end{aligned}$$

Генетичні дослідження. Кров для молекулярно-генетичних досліджень відбирали у вакуутайнери VACUTEST із КЗЕДТА. ДНК виділяли з цільної крові з використанням набору реактивів «ДНК-сорб-В» («Амплиценс», РФ). Виділену ДНК зберігали до проведення ампліфікації при температурі –20 °С не більше 3 міс. Генотипування поліморфних сайтів генів ADRB2 (Gln27Glu, C531G, rs1042714 і Agr16Gly, A46G, rs1042713) й ADRB3 (Trp64Agr, T190C, rs4994) проводили методом полімеразної ланцюгової реакції в режимі реального часу (ПЛР РВ) з використанням наборів реактивів SNP-експрес-SHOT (НПФ «Литех», РФ) за допомогою «Системи детекції продуктів ПЛР у реальному часі CFX96 Touch» (BioRad). Для аельної дискримінації використовували програмне забезпечення CFX Manager Software.

Оцінка і корекція фізичної активності. Анкетування проводили за шкалою оцінки фізичної активності: International Questionnaire on Physical Activity – IPAQ. Фізична активність розцінювалася як низька в тому випадку, якщо досліджуваний набрав менше 21 бала. Пацієнту давали індивідуалізовані рекомендації з розширення фізичної активності.

Статична обробка даних. Нормальність розподілу отриманих даних визначали за допомогою методу Холмогорова–Смирнова. У тих випадках, коли дані відповідали нормальному розподілу, їх було представлено у вигляді середнього і стандартного відхилення. Якщо розподіл не був нормальним, дані представляли у вигляді квартилів. Достовірність відмінностей між групами оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента для вибірок, що відповідають критеріям нормального розподілу, і за допомогою критерію Вілкоксона (Wilcoxon (W)) для пов'язаних вибірок, які не відповідають критеріям нормального розподілу. Оцінка зв'язку між зміною в ході спостереження клініко-анамнестичних і біохімічних показників і наявністю тих чи інших генетичних

Таблиця 1. Характеристика пацієнтів залежно від носійства різних поліморфних варіантів генів, що кодують β -адренергічні рецептори 2 і 3 типу

Показник	ADRB2 (Gln27Glu)		P	ADRB2 (Arg16Gly)		P	ADRB3 (Trp64Arg)		P
	CC	CG + GG		AA + AG	GG		TT	TC	
N (%)	51 (46,4)	59 (53,6)		41 (37,3)	69 (62,7)		59 (53,6)	51 (46,4)	
Вік, роки	39,7 \pm 7,2	41,1 \pm 8,1	0,34	43,7 \pm 8,1	41,9 \pm 10,5	0,35	44,7 \pm 8,1	44,8 \pm 7,5	0,95
<i>Антропометричні показники</i>									
ІМТ, kg/m ²	31,4 \pm 7,7	32,5 \pm 7,9	0,46	30,9 \pm 8,2	33,6 \pm 8,9	0,12	31,1 \pm 7,4	29,3 \pm 11,3	0,32
Доля ЖТ, %	38,2 \pm 8,6	42,5 \pm 8,5	0,01	37,6 \pm 8,1	41,5 \pm 6,7	0,01	39,8 \pm 9,1	34,1 \pm 9,2	0,002
Доля МТ, %	27,1 \pm 5,2	27,4 \pm 5,1	0,76	27,6 \pm 5,1	26,7 \pm 5,4	0,39	29,2 \pm 4,8	26,7 \pm 5,1	0,009
Вісцеральний жир, %	9,3 \pm 4,3	10,14 \pm 4,9	0,35	9,7 \pm 5,3	10,1 \pm 3,6	0,64	9,9 \pm 4,8	9,5 \pm 4,1	0,64
<i>Артеріальний тиск</i>									
САТ, мм рт. ст.	135,6 \pm 19,5	139,5 \pm 31,9	0,45	140,7 \pm 23,4	139,1 \pm 23,1	0,72	141,3 \pm 21,8	138,2 \pm 25,1	0,49
ДАТ мм рт. ст.	85,5 \pm 14,1	83,2 \pm 15,1	0,41	83,9 \pm 14,9	84,1 \pm 12,5	0,94	85,6 \pm 19,1	82,3 \pm 21,2	0,39
<i>Ліпіди</i>									
ЗХС, ммоль/л	5,59 \pm 0,78	5,45 \pm 0,95	0,40	5,21 \pm 0,97	5,38 \pm 0,91	0,36	6,29 \pm 1,07	5,91 \pm 0,87	0,046
ТГ, ммоль/л	1,31 \pm 0,61	1,21 \pm 0,91	0,51	1,67 \pm 0,99	1,71 \pm 0,94	0,83	1,61 \pm 0,98	1,59 \pm 0,71	0,90
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,34 \pm 0,71	3,50 \pm 0,91	0,31	3,71 \pm 0,91	3,63 \pm 0,91	0,66	3,39 \pm 0,97	3,2 \pm 1,83	0,49
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,52 \pm 0,39	1,41 \pm 0,47	0,19	1,39 \pm 0,50	1,37 \pm 0,39	0,82	1,51 \pm 0,47	1,46 \pm 0,32	0,52

Примітка. ІМТ — індекс маси тіла; ЖТ — жирова тканина; МТ — м'язова тканина; ЗХС — загальний холестерин; ТГ — тригліцериди; ХС ЛПНЩ — холестерин ліпопротеїдів низької щільності; ХС ЛПВЩ — холестерин ліпопротеїдів високої щільності. Для оцінки достовірності відмінностей між групами використаний критерій Стьюдента.

варіантів оцінювали за допомогою розрахунку відношення шансів (ВШ).

Етичні аспекти дослідження. Протокол дослідження був схвалений комісією з питань етики і деонтології при ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАНМ України». Усі пацієнти були детально проінформовані про цілі, завдання і процедури дослідження і надали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні. Дослідження було проведено відповідно до принципів Гельсінської декларації.

Результати та обговорення

У табл. 1 представлено характеристику груп пацієнтів залежно від носійства різних поліморфних варіантів досліджуваних генів. Порівняння антропометричних і біохімічних показників з використанням моделей CCvsCGvsGG, CC + CGvsGG для поліморфізму C531G та моделей AAvsAGvsGG, AavsAG + GG для поліморфізму A46G гена ADRB2 не виявило відмінностей у досліджуваних параметрах. Тоді як достовірно нижчу частку жирової тканини мали носії генотипів CC поліморфного локусу C531G гена ADRB2 (38,2 \pm 8,6 проти 42,5 \pm 8,5; $p = 0,01$), AA + AG локусу A46G гена ADRB2 (37,6 \pm 8,1 проти 41,5 \pm 6,7; $p = 0,01$) і генотипу TC поліморфізму T190C гена ADRB3 (34,1 \pm 9,2 проти 39,8 \pm 9,1; $p = 0,002$).

У носіїв варіанта TC поліморфного локусу T190C гена ADRB3 також встановлено нижчу частку м'язової тканини в порівнянні з носіями варіанта TT (26,7 \pm 5,1 проти 29,2 \pm 4,8; $p = 0,009$).

Не виявлено статистично значущих відмінностей у рівнях систолічного і діастолічного артеріального тиску, індексу маси тіла, обводу талії, частки вісцерального жиру і ліпідів крові між носіями різних генотипів.

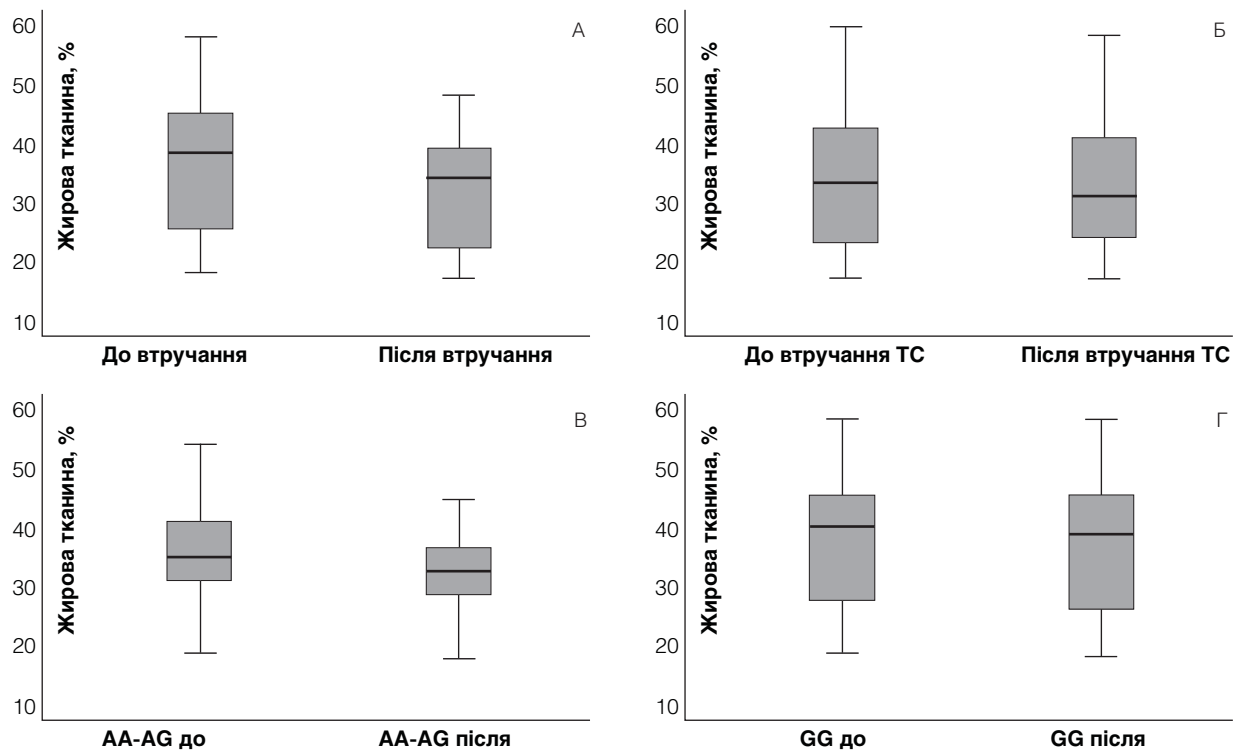
Кількість пацієнтів, які увійшли в другу фазу дослідження, та їх характеристики представлено в табл. 2.

Не в усіх включених у другу фазу дослідження пацієнтів було встановлено підвищення фізичної активності (сума балів більше 25) за даними опитувальника IPAQ, але аналізували дані тільки тих пацієнтів, які набрали більше 25 балів. Аналіз динаміки антропометричних параметрів, артеріального тиску і показників ліпідного обміну проводили тільки для пацієнтів, у яких сумарний бал IPAQ був більше 25 через 3 міс спостереження. Не виявлено статистично значущих змін артеріального тиску, ЗХС, ХС ЛПВЩ, ТГ і ІМТ у всіх пацієнтів групи. Водночас у носіїв генотипів AA + AG поліморфного локусу A46G гена ADRB2 і TT локусу T190C ADRB3 розширення фізичної активності супроводжувалося достовірним зниженням частки жирової тканини та збільшенням частки м'язової тканини.

Участь у програмі з модифікації способу життя не спричинило істотного впливу на рівні артеріального тиску і ІМТ. Встановлено достовірне зниження ЧСС у носіїв TT варіанта поліморфного локусу T190C гена ADRB3. До початку участі в другій фазі дослідження ЧСС у цій підгрупі склала 78 [72,2–81,7] ударів на хвилину, тоді як через 3 міс цей показник знизився до

Таблиця 2. Кількість пацієнтів, які взяли участь у другій фазі дослідження, і рівень їх фізичної активності за шкалою IPAQ

Показник	ADRB2(Gln27Glu)		p	ADRB2(Arg16Gly)		p	ADRB3(Trp64Arg)		p
	CC	CG + GG		AA + AG	GG		TT	TC	
Включено у фазу 2, n	27	21		19	29		30	18	
Пацієнти, які досягли > 21 бала за IPAQ, n	23	21	0,09	16	21	0,17	24	17	0,17
IPAQ до, бали	12,5 [8,50÷20,0]	14,0 [6,75÷18,00]	0,45	15 [5,50÷18,25]	16,2 [5,00÷17,25]	0,38	13,0 [9,75÷17,0]	13,0 [9,75÷18,50]	0,56
IPAQ після, бали	25,50 [23,00÷32,25]	25,75 [22,50÷33,25]	0,85	25,0 [22,75÷32,50]	27,0 [23,0÷32,00]	0,42	26,5 [22,50÷34,00]	27,00 [21,5÷28,50]	0,65
Вік, роки	42,0 [34,5÷45,0]	41,0 [32,5÷44,0]	0,89	40,0 [32,5÷43,5]	40,0 [29,5÷42,75]	0,87	39,5 [32,75÷44,5]	39 [32,5÷43,5]	0,61

**Рис. 1.** Динаміка частки жирової тканини в ході модифікації фізичної активності:

А — виявлено достовірне зниження частки жирової тканини у носіїв генотипу ТТ поліморфного локусу Т190С гена АDRB3 ($p = 0,0004$; W);
 Б — не відзначалося достовірних змін частки жирової тканини у носіїв варіанта ТС поліморфного локусу Т190С гена АDRB3 ($p = 0,317$; W);
 В — достовірне зниження частки жирової тканини у носіїв генотипів АА + АГ поліморфного локусу А46G гена АDRB2 ($p = 0,0061$; W);
 Г — у групі носіїв генотипу АА поліморфного локусу А46G гена АDRB2 не встановлено достовірних змін частки жирової тканини ($p = 0,271$; W).

69 [67,0 ÷ 79,5], $p = 0,001$ (W). У ході модифікації способу життя з розширенням фізичної активності спостерігалось достовірне зниження ХС ЛПНЩ у носіїв генотипу ТТ поліморфізму Т190С гена АDRB3 і генотипів АА + АГ поліморфного локусу А46G гена АDRB2 (рис. 3).

У носіїв ТТ-генотипу поліморфного локусу Т190С гена АDRB3 виявлено також достовірне зниження рівня ТГ: даний показник до початку втручання (участь у другій фазі дослідження)

склав 1,59 [1,17 ÷ 2,01] ммоль/л і через 3 міс підвищеного фізичного навантаження — 1,21 [0,92 ÷ 1,68] ммоль/л ($p = 0,003$, W). Також у цій групі достовірно зріс рівень ХС ЛПВЩ — до втручання 1,47 [0,98 ÷ 1,78] ммоль/л і через 3 міс — 1,56 [1,24 ÷ 2,3] ммоль/л. Інші показники ліпідного обміну в групах носіїв різних поліморфних варіантів досліджуваних генів достовірно не змінювалися.

Оцінка зв'язку між носійством тих чи інших поліморфних варіантів і зміною антропометрич-

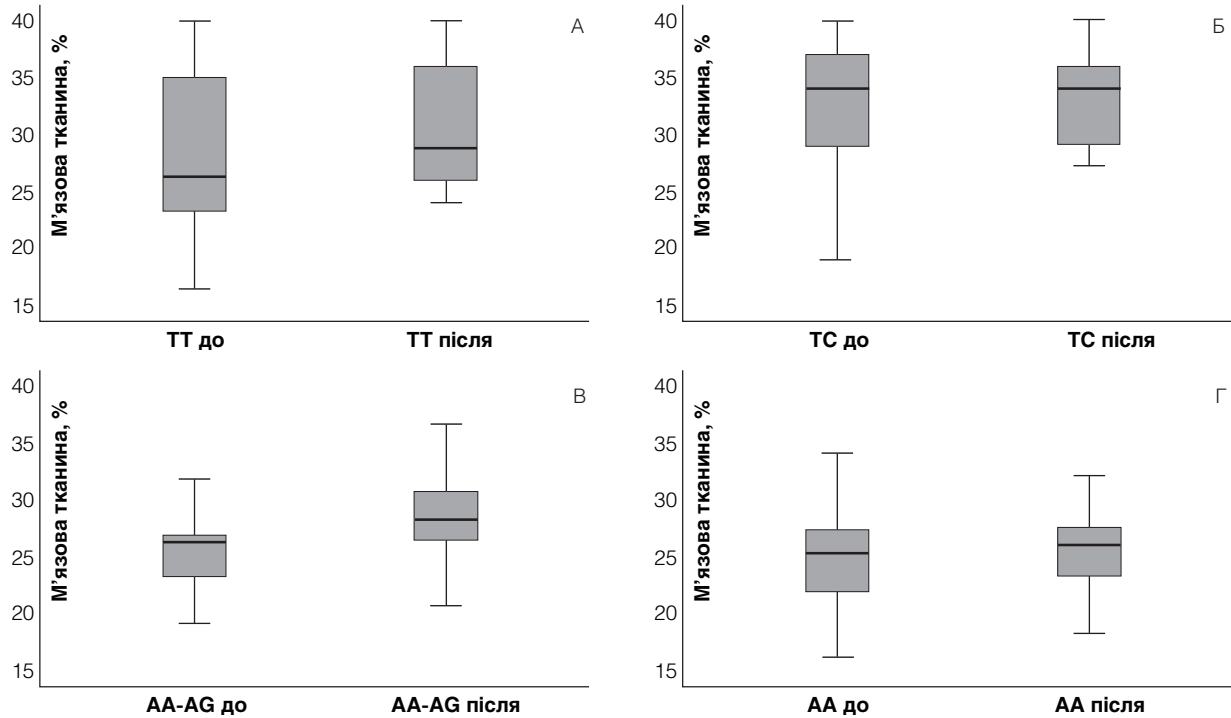


Рис. 2. Динаміка частки м'язової тканини в ході модифікації фізичної активності:

A — виявлено достовірне підвищення частки м'язової тканини у носіїв генотипу ТТ поліморфного локусу Т190С гена АDRB3 ($p = 0,0031$; W);
 Б — не відзначалося достовірних змін частки м'язової тканини у носіїв генотипу ТС поліморфного локусу Т190С гена АDRB3 ($p = 0,916$; W);
 В — достовірне збільшення частки м'язової тканини у носіїв генотипів АА + АГ поліморфного локусу А46G гена АDRB2 ($p = 0,0061$; W);
 Г — у групі носіїв генотипу АА поліморфного локусу А46G гена АDRB2 не встановлено достовірних змін частки м'язової тканини. ($p = 0,877$; W).

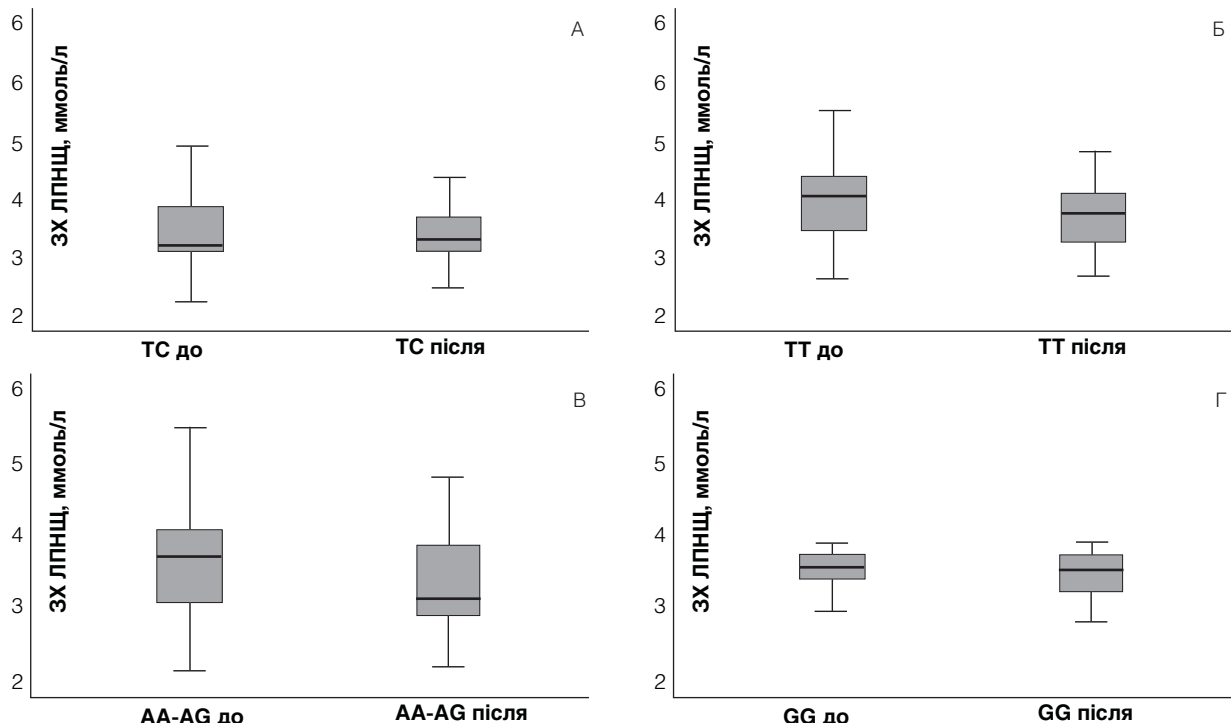


Рис. 3. Динаміка рівня ХС ЛПНЩ у ході модифікації фізичної активності:

A — виявлено достовірне зниження рівня ХС ЛПНЩ у носіїв генотипу ТТ поліморфного локусу Т190С гена АDRB3 ($p = 0,021$; W);
 Б — не відзначалося достовірних змін рівня ХС ЛПНЩ у носіїв генотипу ТС поліморфного локусу Т190С гена АDRB3 ($p = 0,531$; W);
 В — достовірне зниження рівня ХС ЛПНЩ у носіїв генотипів АА + АГ поліморфного локусу А46G гена АDRB2 ($p = 0,029$; W);
 Г — у групі носіїв генотипу АА поліморфного локусу А46G гена АDRB2 не встановлено достовірних змін рівня ХС ЛПНЩ ($p = 0,397$; W).

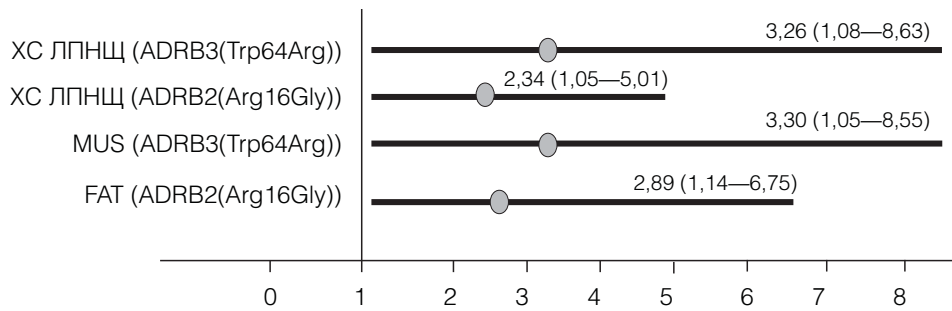


Рис. 4. Зв'язок між носійством різних генотипів поліморфних локусів T190C гена ADRB3 і A46G гена ADRB2 і зміною ХС ЛПНЩ, частки м'язової тканини (MUS) і частки жирової тканини (FAT). Опис у тексті

них і біохімічних показників у ході втручання проводилася за допомогою розрахунку ВШ. Встановлено, що носійство генотипу ТТ поліморфізму T190C гена ADRB3 асоційоване із зниженням ХС ЛПНЩ ($p = 0,030$) і підвищенням частки м'язової тканини ($p = 0,047$). Тоді як достовірного зв'язку між наявністю певних генотипів поліморфізму T190C гена ADRB3 і зміною частки жирової тканини в ході збільшення фізичного навантаження немає: ВШ = 0,99; $p = 0,720$. Для поліморфного локусу A46G гена ADRB2 з позитивними змінами частки жирової тканини ($p = 0,032$) і ХС ЛПНЩ ($p = 0,034$) асоційоване носійство генотипів AA + AG (рис. 4). Зміна частки м'язової тканини в ході розширення фізичної активності не була асоційована з носійством варіантів поліморфного локусу A46G гена ADRB2: ВШ = 0,89 ($p = 0,851$). Не виявлено достовірного зв'язку між носійством певних генотипів досліджуваних поліморфізмів і змінами ІМТ ($p = 0,851$ для A46G гена ADRB2 і $p = 0,930$ для T190C гена ADRB3).

Таким чином, у даній роботі встановлено асоціацію між носійством генотипів AA + AG (з наявністю алеля Agr16) поліморфного локусу A46G гена ADRB2 (Agr16Gly) і меншою часткою жирової тканини в організмі. Також показано, що носійство генотипу ТТ (Trp64Trp) поліморфного локусу T190C гена ADRB3 (Trp64Arg) асоційоване як з меншою часткою жирової тканини, так і більшою часткою м'язової тканини в організмі. На другому етапі дослідження показано, що зміни складу тіла і ліпідного спектра крові в ході модифікації способу життя можуть залежати від носійства поліморфних варіантів генів ADRB2 (Agr16Gly) і ADRB3 (Trp64Arg). Носії генотипів AA + AG (алель Agr16) поліморфного локусу A46G гена ADRB2 (Agr16Gly) більшою мірою схильні до зниження частки жирової тканини при розширенні фізичного навантаження, тоді як особи з генотипом ТТ (Trp64Trp) поліморфного локусу T190C гена

ADRB3 (Trp64Arg) більшою мірою здатні нарощувати м'язову тканину. Показано, що зниження ХС ЛПНЩ відбувається більшою мірою у носіїв ТТ (Trp64Trp) поліморфного локусу T190C гена ADRB3 (Trp64Arg) і AA + AG (Agr16) поліморфного локусу A46G гена ADRB2 (Agr16Gly). Проводилась також оцінка ролі поліморфного локусу C531G гена ADRB2 (Gln27Glu), але в даній роботі не виявлено зв'язку даного локусу зі зміною антропометричних показників і динамікою ХС і його фракцій у ході втручання. Рівень артеріального тиску не був асоційований із жодним з досліджуваних поліморфізмів. Можна припустити, що носії зазначених генотипів поліморфізмів генів ADRB2 (наявність алеля Agr16) і ADRB3 (генотип Trp64Trp) є більш чутливими до рекомендованої дієти і збільшення фізичного навантаження, і позитивний вплив даних змін способу життя у них проявлятиметься більшою мірою.

Слід зазначити, що локуси C531G гена ADRB2, A46G гена ADRB2 і T190C гена ADRB3 активно вивчаються. Показаний їх зв'язок з ризиком розвитку ожиріння, здатністю утримувати вагу при схудненні, ризиком розвитку дисліпідемії, бронхіальної астми, цукрового діабету та артеріальної гіпертензії [9]. Дані гени відносять до так званих «ощадливих генів» (теорія «ощадливих генів» — thrifty genes theory). Основні припущення теорії «ощадливих генів» були представлені J. Neel в 1962 р. [11]. В основі даної теорії лежить припущення, що мутації в певних генах дозволяють вижити людині в умовах періоду обмеження продуктів харчування, іншими словами, в період голоду. У табл. 3 представлена інформація про гени, які пов'язують з адаптацією до енергетичного дефіциту. При цьому в умовах великої кількості харчових продуктів і низької фізичної активності дані мутації асоційовані з ризиком розвитку ожиріння, цукрового діабету, дисліпідемії. Ні біологи, ні медики не залишилися байдужими до положень, сформульованих J. Neel,

Таблиця 3. Гени, які розглядаються як адаптивні до умов голоду («ощадливі гени»)

Автор, рік	Ген	Встановлені ефекти
Heinitz S. та співавт., 2018 [4]	UCP3 and UCP2 (uncoupling protein)	Зниження експресії при значному обмеженні калоражу. Чим більше виражена його експресія в скелетних м'язах, тим менша втрата ваги. Асоційований з рівнем вісцерального жиру
Naka I. та співавт., 2017 [9]	CREB3 (Cyclic AMP-responsive element-binding protein 3) rs373863828-A; Arg457Gln	Носійство мінорного алеля асоційоване з більш високим ІМТ у полінезійській популяції
Vandenbeek R та співавт., 2018 [19]	PPARGC 1A (Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha) rs8192678; Gly482Ser	Заміна гліцину на серин у 482-й позиції асоційована з ризиком розвитку цукрового діабету
Hidalgo B.A. та співавт., 2019 [5]	SLC 16A11 (solute carrier family 16, member 11) rs117767867, rs13342692, rs13342232, rs75418188, rs75493593	Ген кодує розчинний білок, залучений в обмін ліпідів у печінці, мінорні варіанти 5 зазначених поліморфізмів асоційовані з ризиком розвитку ожиріння та цукрового діабету в латиноамериканській популяції
Kops N.L. та співавт., 2017; Shu L. та співавт., 2017 [7, 15]	FABP-2 (Fatty Acid Binding Protein 2) rs1799883; Ala54Thr	Поліморфізм білка, що зв'язує жирні кислоти, асоційований з ризиком розвитку ожиріння і регуляцією термогенезу
Takenaka A. та співавт., 2012 [18]	PPARG (Peroxisome Proliferator Activated Receptor Gamma) rs1801282; Ala12Pro	У макрофагах PPARG бере участь у пригніченні продукції прозапальних цитокінів і підвищення сприйнятливості тканин до інсуліну, а в печінці і скелетних м'язах — у метаболізмі глюкози та ліпідів
Takenaka A. та співавт., 2012 Szendrei B. та співавт., 2015 [17, 18]	ADRB2 (Adrenoceptor Beta 2) rs1042714, rs1042713	Регуляція процесів ліполізу і термогенезу, фізичної витривалості і втрати ваги в ході фізичного навантаження. Регуляція розподілу жирової тканини в організмі
Xiang L. та співавт., 2016 [20]	FTO (Fat mass and obesity-associated protein) rs9939609; T > A	Асоційований з вагою тіла, носії А алеля більшою мірою втрачають вагу в порівнянні з носіями Т алеля при дієтичних втручаннях
Kabisch S., 2019 [6]	APOC3 (apolipoprotein C3) rs5128; 3238 C > G	Асоціація з ризиком розвитку метаболічного синдрому на тлі «західноєвропейської дієти», зміною рівня ХС ЛПНГ при обмеженні жирів

і теорія здобула як велику кількість прихильників, так і критиків.

Нами були обрані гени, що кодують ADRB2 і ADRB3 рецептори, так як саме ці рецептори відіграють ключову роль у процесах ліполізу, термогенезу і «витрати енергії» в процесі формування відповіді на фізичне навантаження. Носійство алеля 64Arg поліморфізму Trp64Arg гена ADRB3 обумовлює формування рецептора зі зниженою чутливістю [2]. Рецептор ADRB2, як регулюючий ліполіз рецептор, представлений у жирових клітинах людини, гепатоцитах і клітинах поперечносмугастої мускулатури. У літературі досить багато досліджень, що демонструють зв'язок між поліморфізмом ADRB2 (Agr16Gly і Gln27Glu) і ризиком розвитку, а також тяжкістю перебігу ожиріння і цукрового діабету [2, 6, 14]. Цікавим є той факт, що дані поліморфізми можуть модулювати реакцію ліпідного обміну на зовнішні втручання, наприклад дієтичні. Так, Ramos-Lopez O. та співавт. продемонстрували, що зниження ліпідів буде різним у відповідь на дієтичні втручання у носіїв різних генотипів поліморфізмів Agr16Gly і Gln27Glu гена ADRB2. У їх дослідженні вивчався вплив двох видів дієтичних програм

(з помірно високим вмістом білка і з низьким рівнем жирів) на зниження рівня ХС залежно від носійства певних генотипів поліморфізмів Agr16Gly і Gln27Glu гена ADRB2. Слід зазначити, що спочатку рівні ХС і його фракцій не відрізнялися у носіїв різних генотипів поліморфних локусів гена ADRB2. При цьому носії генотипу Gly16Gly гена ADRB2 показали більш значуще зниження ЗХС і ХС ЛПНЩ при призначенні дієти з помірно високим вмістом білка в порівнянні з носіями алеля Arg16 (GG). За умов призначення низькожирової дієти носії генотипу Gly16Gly і алеля Arg16 демонстрували порівнянне зниження ліпідів [13]. Дослідження Ramos-Lopez O. та співавт. підтверджує той факт, що поліморфізми гена ADRB2 (Gln27Glu і Agr16Gly), безумовно, не визначають рівень ліпідів у загальній популяції, але можуть модулювати відповідь на вплив зовнішнього середовища, яким у цьому випадку було дієтичне втручання.

Роль мутацій у гені ADRB3 також інтенсивно вивчається. Результати низки досліджень дозволяють зробити висновок, що поліморфізм Trp64Arg (T190C) ADRB3 асоційований з порушеною функцією адренорецептора в жировій

тканині [2, 14]. У дослідженні Chen Y. та співавт. показано, що носії генотипу Trp64Trp гена ADRB3 мали більш високі рівні тригліцеридів у китайській популяції [1]. У проведеному нами дослідженні варіант ТТ (Trp64Trp) не був асоційований з більш високим рівнем ТГ, що може пояснюватись міжнародними відмінностями.

Імовірно, теорія «ощадливих генів» в її сучасному вигляді не є досить переконливою, але заперечувати генетичну складову у формуванні метаболічних порушень неможливо.

Представлене нами дослідження продемонструвало, що у носіїв алеля Agr16 поліморфного локусу Agr16Gly гена ADRB2 більшою мірою відзначається зниження частки жирової тканини в ході фізичного навантаження, тоді як у носіїв Trp64Trp гена ADRB3 при аналогічному втручанні більшою мірою підвищується частка м'язової маси. Зниження ХС ЛПНЩ при підвищенні фізичного навантаження було встановлено як для носіїв алеля Agr16 поліморфного локусу Agr16Gly гена ADRB2, так і для носіїв Trp64Trp гена ADRB3.

Знання індивідуальних реакцій на ті чи інші зміни способу життя дозволяє персоналізувати підхід до профілактики: ймовірно, носії неспри-

ятливих генетичних варіантів потребують ініціації медикаментозної терапії на найбільш ранніх етапах, після виявлення факторів ризику.

Висновки

1. Носійство генотипу СС поліморфного локусу C531G гена ADRB2, генотипу АА + АГ поліморфного локусу A46G гена ADRB2 і генотипу ТС поліморфізму T190C гена ADRB3 асоційоване з більш низькою часткою жирової тканини.

2. Наявність генотипів АА + АГ поліморфного локусу A46G гена ADRB2 і ТТ локусу T190C ADRB3 асоційована з достовірним зниженням частки жирової тканини і збільшенням частки м'язової тканини при розширенні фізичної активності.

3. Виявлена асоціація між носійством генотипів ТТ поліморфізму T190C гена ADRB3 і АА + АГ поліморфного локусу A46G гена ADRB2 та зниженням холестерину ліпопротеїдів низької щільності у носіїв при розширенні фізичної активності. Носійство генотипу ТТ поліморфізму T190C гена ADRB3 також асоційоване із зниженням рівня тригліцеридів у ході фізичного навантаження.

Конфлікт інтересів немає. Участь авторів: наукова ідея, керівництво дослідженням, узагальнення результатів — Г.Д. Фадеєнко; статистична обробка даних, аналіз і узагальнення результатів, аналіз даних літератури — Г.С. Ісаєва; лабораторні і генетичні дослідження, аналіз результатів — В.Ю. Гальчинська; лабораторні і генетичні дослідження — Т.М. Бондар.

Список літератури

- Chen Y., Wang X., Shen Z. et al. Effect of the beta-3 adrenergic receptor Trp64Arg and uncoupling protein 1—3826 A > G genotypes on lipid and apolipoprotein levels in overweight/obese and non-obese Chinese subjects // *Lipids Health Dis.*— 2015.— Vol. 14.— P. 34. doi: 10.1186/s12944-015-0029-y.
- Daghestani M., Daghestani M., Daghestani M. et al. ADRB3 polymorphism rs4994 (Trp64Arg) associates significantly with bodyweight elevation and dyslipidaemias in Saudis but not rs1801253 (Arg389Gly) polymorphism in ARDB1 // *Lipids Health Dis.*— 2018.— Vol. 17 (1).— P. 58. doi: 10.1186/s12944-0180679-7.
- Goday A., Bellido D., Sajoux I. et al. Short-term safety, tolerability and efficacy of a very low-calorie-ketogenic diet interventional weight loss program versus hypocaloric diet in patients with type 2 diabetes mellitus // *Nutr. Diabetes.*— 2016.— Vol. 6 (9).— P. e230. doi: 10.1038/nutd.2016.36.
- Heinitz S., Piaggi P., Yang S. et al. Response of skeletal muscle UCP2-expression during metabolic adaptation to caloric restriction // *Int J Obes (Lond).*— 2018.— Vol. 42 (5).— P. 974—984. doi: 10.1038/s41366-018-0085-2.
- Hidalgo B.A., Sofer T., Qi Q. et al. Associations between SLC16A11 variants and diabetes in the Hispanic Community Health Study / Study of Latinos (HCHS/SOL) // *Sci Rep.*— 2019.— Vol. 9 (1).— P. 843. doi: 10.1038/s41598-018-35707-7.
- Kabisch S. Nutrigenetic effects in metabolic syndrome — a cornerstone for individualized therapy // *J. Diabetes Complications.*— 2019.— Vol. 33 (3).— P. 193—194. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2018.11.008.
- Kops N.L., Correia Horvath J.D., de Castro M.L.D., Friedman R. Anthropometric and lipid profile of individuals with severe obesity carrying the fatty acid-binding protein-2 Thr54 allele // *Nutrition.*— 2017.— Vol. 41.— P. 45—50. doi: 10.1016/j.nut.2017.01.013.
- Kotseva K., De Bacquer D., De Backer G. et al. Lifestyle and risk factor management in people at high risk of cardiovascular disease. A report from European Society of Cardiology European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events (EUROASPIRE) IV cross-sectional survey in 14 European regions // *Eur. J. Preventive Cardiol.*— 2016.— Vol. 19.— P. 2—12. doi: 10.1177/2047487316667784.
- Naka I., Furusawa T., Kimura R. et al. A missense variant, rs373863828-A (p.Arg457Gln), of CREBRF and body mass index in Oceanic populations // *J. Hum. Genet.*— 2017.— Vol. 62 (9).— P. 847—849. doi: 10.1038/jhg.2017.44.
- Natarajan P., Young R., Stitzel N.O. et al. Polygenic Risk Score Identifies Subgroup With Higher Burden of Atherosclerosis and Greater Relative Benefit From Statin Therapy in the Primary Prevention Setting // *Circulation.*— 2017.— Vol. 135 (22).— P. 2091—2101. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024436.
- Neel J.V. Diabetes Mellitus: a «thrifty» Genotype Rendered Detrimental by «progress»? // *Am. J. Hum. Genet.*— 1962.— Vol. 14 (4).— P. 353—362.
- Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewall S. et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR) // *Eur. Heart J.*— 2016.— Vol. 37 (29).— P. 2315—2381.
- Ramos-Lopez O., Riezu-Boj J.I., Milagro F.I. et al. Differential lipid metabolism outcomes associated with ADRB2 gene

- polymorphisms in response to two dietary interventions in overweight/obese subjects // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.*— 2018.— Vol. 28 (2).— P. 165—172. doi: 10.1016/j.numecd.2017.11.006.
14. Ryuk J.A., Zhang X., Ko B.S. et al. Association of β 3-adrenergic receptor rs4994 polymorphisms with the risk of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis // *Diabetes Res. Clin. Pract.*— 2017.— Vol. 129.— P. 86—96. doi: 10.1016/j.diabres.2017.03.034.
 15. Shu L., Hoo R.L., Wu X. et al. A-FABP mediates adaptive thermogenesis by promoting intracellular activation of thyroid hormones in brown adipocytes // *Nat. Commun.*— 2017.— Vol. 8.— P. 14147. doi: 10.1038/ncomms14147.
 16. Stamm H.P., Fischer A., Wiegand D., Lamprecht M. Indikatoren zur Erfassung des Monitoring-Systems Ernährung und Bewegung (Moseb); Bundesamt für Gesundheit (BAG).— Bern, Switzerland, 2017.
 17. Szendrei B., González-Lamuño D., Amigo T. et al. Influence of ADRB2 Gln27Glu and ADRB3 Trp64Arg polymorphisms on body weight and body composition changes after a controlled weight-loss intervention // *Appl. Physiol. Nutr. Metab.*— 2016.— Vol. 41 (3).— P. 307—314. doi: 10.1139/apnm-2015-0425.
 18. Takenaka A., Nakamura S., Mitsunaga F. et al. Human-specific SNP in obesity genes, adrenergic receptor beta2 (ADRB2), Beta3 (ADRB3), and PPAR γ 2 (PPARG), during primate evolution // *PLoS One.*— 2012.— Vol. 7 (8).— P. e43461. doi: 10.1371/journal.pone.0043461.
 19. Vandenberg R., Khan N.P., Estall J.L. Linking Metabolic Disease With the PGC-1 α Gly482Ser Polymorphism // *Endocrinology.*— 2018.— Vol. 159 (2).— P. 853—865. doi: 10.1210/en.2017-00872.
 20. Xiang L., Wu H., Pan A. et al. FTO genotype and weight loss in diet and lifestyle interventions: a systematic review and meta-analysis // *Am. J. Clin. Nutr.*— 2016.— Vol. 103 (4).— P. 1162—1170. doi: 10.3945/ajcn.115.123448.

Г.Д. Фадеенко, А.С. Исаева, В.Ю. Гальчинская, Т.Н. Бондарь

ГУ «Национальный институт терапии имени Л.Т. Малой НАМН Украины», Харьков

Персонализированные подходы к первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний

Цель работы — оценить антропометрические показатели, уровень липидов крови, а также их динамику при модификации образа жизни у лиц с разными вариантами полиморфных локусов генов β -адренергических рецепторов.

Материалы и методы. В исследование вошли 110 лиц с умеренным и высоким сердечно-сосудистым риском. Определяли артериальное давление, рост, вес, состав тела (Body Composition Monitor BF511, Omron). Для оценки физической активности использовали опросник International Questionnaire on Physical Activity. Пациенту давали индивидуализированные рекомендации по расширению физической активности, разработанные с помощью компьютерной программы «Обмен веществ» (НПФ Литех, РФ) на основе генетического тестирования. Уровень общего холестерина и его фракций определяли ферментативным методом (анализатор HumaStar 200). Генотипирование полиморфных сайтов генов ADRB2 (Gln27Glu, C531G, rs1042714 и Agr16Gly, A46G, rs1042713) и ADRB3 (Trp64Arg, T190C, rs4994) проводили методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (набор реактивов SNP-экспресс-SHOT (НПФ «Литех»)). Для аллельной дискриминации использовали программное обеспечение CFX Manager Software. Статистический анализ проводили с помощью программы SPSS17.0.

Результаты и обсуждение. Носители генотипа CC полиморфного локуса C531G гена ADRB2, генотипов AA + AG полиморфного локуса A46G гена ADRB2 и генотипа TC полиморфизма T190C гена ADRB3 имеют более низкую долю мышечной ткани. Установлено, что у носителей генотипов AA + AG полиморфного локуса A46G гена ADRB2 и TT локуса T190C ADRB3 расширение физической активности сопровождалось достоверным снижением доли жировой ткани и увеличением доли мышечной ткани. При расширении физической активности отмечалось достоверное снижение холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) у носителей генотипа TT полиморфизма T190C гена ADRB3 и генотипов AA + AG полиморфного локуса A46G гена ADRB2. Носительство AA + AG генотипов полиморфного локуса A46G гена ADRB2 ассоциировано со снижением доли жировой ткани ($p = 0,032$) и ХС ЛПНП ($p = 0,034$).

Выводы. Носительство генотипов AA + AG полиморфного локуса A46G гена ADRB2 и TT локуса T190C ADRB3 ассоциировано с достоверным снижением доли жировой ткани и увеличением доли мышечной ткани при расширении физической активности. Установлено достоверное снижение холестерина липопротеидов низкой плотности у носителей генотипа TT полиморфизма T190C гена ADRB3 и генотипов AA + AG полиморфного локуса A46G гена ADRB2.

Ключевые слова: холестерин, избыточный вес, первичная профилактика, полиморфизм бета-адренорецепторов.

G.D. Fadienko, G.S. Isayeva, V.Yu. Halchinska, T.M. Bondar

SI «National Institute of Therapy named after L.T. Mala of the NAMS of Ukraine», Kharkiv

Personalised approaches to primary prevention of cardiovascular diseases

Objective — to evaluate the anthropometric indices, the level of blood lipids, as well as their dynamics when modifying the lifestyle in individuals with different variants of polymorphic loci of beta-adrenergic receptor genes.

Materials and methods. The study included 110 individuals with moderate and high cardiovascular risk. Blood pressure, height, weight, and body composition (Body Composition Monitor BF511, Omron) were determined. To assess the physical activity, the questionnaire «International Questionnaire on Physical Activity» was used. A patient was given individualized recommendations for the extension of physical activity developed using the computer program «Metabolism» (Lytech Research and Production Company, RF) based on genetic testing. The level of total cholesterol

and its fractions was determined by the enzymatic method (HumaStar 200 analyzer). Genotyping of polymorphic sites of genes ADRB2 (Gln27Glu, C531G, rs1042714 and Agr16Gly, A46G, rs1042713) and ADRB3 (Trp64Agr, T190C, rs4994) was carried out by real-time polymerase chain reaction (SNP-Express-SHOT reagent kit (Lytech Research and Production Company)). For allelic discrimination, CFX Manager Software was used. Statistical analysis was performed using SPSS 17.0 software.

Results and discussion. Carriage of the CC genotype of the polymorphic locus C531G of the ADRB2 gene, the AA + AG genotype of the polymorphic locus A46G of the ADRB2 gene, and the TC genotype of the T190C polymorphism of the ADRB3 gene were associated with a lower proportion of muscle tissue. It has been established that increase in physical activity in carriers of the AA+AG genotypes of the polymorphic locus A46G of the ADRB2 gene and TT of the T190C locus of the ADRB3 gene was associated with a significant decrease in the proportion of adipose tissue, and increase in the proportion of muscle tissue. With the extension of physical activity, there was a significant decrease in low density lipoprotein cholesterol (LDL cholesterol) in carriers of the TT genotype of the T190C polymorphism of the ADRB3 gene and the AA + AG genotypes of the A46G polymorphic locus of the ADRB2 gene. Carriage of AA + AG genotypes of the polymorphic locus A46G of the ADRB2 gene is associated with a decrease in the proportion of adipose tissue ($p = 0.032$) and LDL cholesterol ($p = 0.034$).

Conclusions. The carriage of the AA + AG genotypes of the polymorphic locus A46G of the ADRB2 gene and the TT genotype of the locus T190C of the ADRB3 gene is associated with a significant decrease in the proportion of adipose tissue and an increase in the proportion of muscle tissue with increased physical activity. A significant reduction in the level of low-density lipoprotein cholesterol was found in carriers of the TT genotype of the T190C polymorphism of the ADRB3 gene and the AA+AG genotypes of the A46G polymorphic locus of the ADRB2 gene.

Key words:

Ультрасонографічні та патоморфологічні маркери стеатозу печінки у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки залежно від наявності коморбідної хронічної хвороби нирок (хронічний пієлонефрит) та ожиріння

Мета роботи — встановити особливості ультрасонографічних та патоморфологічних змін паренхіми печінки у хворих на неалкогольний стеатоз печінки (НАСП) та неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) залежно від наявності коморбідної хронічної хвороби нирок (ХХН) та ожиріння.

Матеріали та методи. Обстежено 384 хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки (НАЖХП), з яких 84 мали ожиріння I ступеня і склали першу групу, яку поділено на дві підгрупи: 32 хворих на НАСП та 52 хворих на НАСГ; 270 хворих на НАЖХП із коморбідним ожирінням I ступеня та ХХН I—III стадії (друга група), у тому числі 110 хворих на НАСП та 160 хворих на НАСГ. Групу контролю склали 90 хворих на ХХН I—III стадії з нормальною масою тіла (третя група). Середній вік пацієнтів склав $(45,8 \pm 3,81)$ року.

Результати та обговорення. Дослідження показало, що за коморбідності ожиріння та неалкогольного стеатогепатиту із ХХН зростають ступінь стеатозу (площа гепатоцитів, уражених жировою дистрофією), ступінь балонної, гіаліново-краплинної дистрофії, дистрофічні зміни із центролобулярної зони (З) заглиблюються в середину часточки з розвитком панацинарного ураження та залученням зони 1. Перебіг НАСГ із ХХН характеризується достовірно вищою частотою виникнення та гістологічної активності, що призводить до прогресування фібротичних змін у печінці F2-F3.

Висновки. Коморбідний перебіг НАСГ із ХХН характеризується вищим ступенем стеатозу печінки (гепаторенальний індекс (ГРІ) у 1,3 разу вищий у порівнянні з групою хворих на НАСГ; $p < 0,05$) та вищим діагностичним порогом значень ГРІ, який у сильному взаємозв'язку корелює із ступенем стеатозу печінки, визначеним за стеатотестом ($r = 0,87$; $p < 0,001$). У хворих на НАСП та НАСГ без коморбідної патології встановлено істотний ступінь стеатозу печінки (ІСП), причому при НАСГ він перевищив референтні значення у 3,3 разу ($p < 0,05$), а при НАСП — у 1,8 разу ($p < 0,05$). За коморбідності із ХХН у хворих на НАСП ІСП був у 3,5 разу ($p < 0,05$), а у хворих на НАСГ — у 4,6 разу вищий ($p < 0,05$) від референтних значень ($p < 0,05$).

Ключові слова:

неалкогольна жирова хвороба печінки, хронічна хвороба нирок, ожиріння, гепаторенальний індекс.

Коморбідний перебіг неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) та хронічної хвороби нирок (ХХН) на тлі ожиріння останнім часом часто привертає увагу як практичних лікарів, так



**О.С. Хухліна,
А.А. Антонів**

ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет», Чернівці

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Антонів Альона Андріївна
к. мед. н., доц. кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб

58000, м. Чернівці,
вул. С. Наливайка, 4
E-mail: antonivalona@ukr.net

Стаття надійшла до редакції
21 січня 2019 р.

і дослідників [5–7]. «Золотим стандартом» діагностики фіброзу вважають прижиттєву біопсію печінки з морфологічним дослідженням біоптатів та оцінкою стадій фіброзу за одною із запропонованих шкал (R. Knodell, Ishak, V.J. Desmet, METAVIR, E. Brunt) [3, 7]. Широко впроваджуються у практику неінвазивні методи дослідження: фіброеластографія печінки, ультрасонографічна (УСГ) еластографія печінки за хвилею зсуву УСГ-сигналу, а також біохімічний фібротест, запатентований Т. Роупард [7]. Незважаючи на високий рівень вивчення патоморфологічної картини та закономірностей прогресування фіброзу печінки при неалкогольному стеатогепатиті (НАСГ) на тлі ожиріння [5, 9], особливості фіброзоутворення в печінковій тканині та його метаболічні передумови при стеатозі та НАСГ за коморбідності із ХХН залежно від стадії вивчені недостатньо.

Мета роботи — встановити особливості ультрасонографічних та патоморфологічних змін паренхіми печінки у хворих на неалкогольний стеатоз печінки (НАСП) та стеатогепатит залежно від наявності коморбідної ХХН та ожиріння.

Матеріали та методи

Обстежено 384 хворих на НАЖХП: з яких 84 мали ожиріння I ступеня і склали першу групу, яку поділено на дві підгрупи: 32 хворих на НАСП та 52 хворих на НАСГ; 270 хворих на НАЖХП із коморбідним ожирінням I ступеня та ХХН I–III стадії (друга група), у тому числі 110 хворих на НАСП та 160 хворих на НАСГ. Групу контролю склали 90 хворих на ХХН I–III стадії з нормальною масою тіла (третья група). Для визначення залежності перебігу НАЖХП від форми та стадії ХХН групи хворих були рандомізовані за віком, статтю, ступенем ожиріння, активністю НАСГ. Середній вік пацієнтів склав $(45,8 \pm 3,81)$ року.

Діагноз НАСГ встановлювали згідно з уніфікованим клінічним протоколом, затвердженим наказом МОЗ України № 826 від 06.11.2014 р., за наявності критеріїв виключення хронічного дифузного захворювання печінки вірусного, спадкового, автоімунного чи медикаментозного генезу, як причини холестатичного чи цитолітичного синдромів, а також результатів УСГ обстеження. Діагностику та лікування ХХН здійснювали згідно рекомендацій клінічних настанов ДУ «Інститут нефрології НАМН України» (2012) [2]. До дослідження були залучені хворі на ХХН I–III стадії без нефротичного синдрому із хронічним неускладненим пієлонефритом у фазі стихання загострення або з латентним перебігом.

При надходженні хворих у стаціонар визначали маркери ушкодження паренхіми печінки за загальноприйнятим переліком активності ферментів (аланінамінотрансфераза, аспартатамінотрансфераза, обчислення коефіцієнта де Рітіса, γ -глутамілтрансфераза, лужна фосфатаза), вмістом у крові білірубіну; маркерів функціонального стану печінки (вміст у крові альбумінів, фракцій білірубіну, протромбіновий час), функціонального стану нирок (вміст у крові креатиніну, цистатину, сечовини, обчислення швидкості клубочкової фільтрації), ліпідограми, іонограми, глікемічного профілю крові, обчислення індексів інсулінорезистентності. Для визначення структурних змін паренхіми печінки та нирок проводили УСГ-дослідження. З метою кількісної оцінки змін ехогенності печінки використали метод еходенситометрії із обчисленням гепатorenального індексу (ГРІ) (М. Webb та співавт., 2009). Для оцінки наявності та ступеня стеатозу гепатоцитів проводили біохімічний стеатотест, для оцінки стадії фіброзу печінки використовували фібротест (Т. Роупард, Франція) в умовах лабораторії Sinevo.

Статистичний аналіз отриманих результатів проводили відповідно до виду проведеного дослідження та типів числових даних, які були отримані. Нормальність розподілу перевіряли за допомогою тестів Лілієфорса, Шапіро–Уїлка та методом прямої візуальної оцінки гістограм розподілу власних значень. Кількісні показники, які мали нормальний розподіл, представлені у вигляді середнього (М) \pm стандартного відхилення (S). При непараметричному розподілі дані представлені у вигляді медіани (Me) як міри положення, верхнього (Q75) і нижнього квантилів (Q25) у якості міри розсіювання. Дискретні величини представлені у вигляді абсолютних та відносних частот (процент спостережень до загальної кількості обстежених). Для порівнянь даних, які мали нормальний характер розподілу, використовували параметричні тести з оцінкою t-критерію Стьюдента, F-критерію Фішера. У випадку ненормального розподілу використовували: медіанний тест, розрахунок рангового U-критерію Манна–Уїтні, для множинного порівняння – T-критерій Вілкоксона (у випадку дослідження залежних груп). Для оцінки міри залежності між перемінними використовували кореляційний аналіз за Пірсоном при параметричному розподілі та коефіцієнт рангової кореляції Спірмена у випадку розподілу показників, що достовірно відрізнялися від нормального. Для порівняння дискретних величин у незалежних групах застосовували критерій χ^2 максимальної правдоподібності (log-likelihood) (МП χ^2), для

Таблиця 1. Показники стеатотесту у хворих на неалкогольний стеатоз печінки, стеатогепатит та ожиріння залежно від наявності коморбідної ХХН (M ± m)

Показник	ПЗО (n = 30)	Групи обстежених хворих			
		НАСП (n = 32)	НАСП, ХХН (n = 110)	НАСГ (n = 52)	НАСГ, ХХН (n = 160)
Steato-тест, у.о.	0,19 ± 0,01	0,53 ± 0,01*	0,67 ± 0,01**	0,62 ± 0,01**	0,88 ± 0,01 **□•
Ash-тест, у.о.	0,12 ± 0,01	0,11 ± 0,01	0,09 ± 0,01	0,14 ± 0,01	0,11 ± 0,01
NASH-тест, у.о.	0,25 ± 0,01	0,53 ± 0,01*	0,65 ± 0,01**	0,78 ± 0,01**	0,93 ± 0,01 **□•

Примітка. *Різниця достовірна у порівнянні з показником у ПЗО (p < 0,05); **різниця достовірна у порівнянні з показником у хворих на НАСП (p < 0,05); □різниця достовірна у порівнянні з показником у хворих на НАСГ (p < 0,05); •різниця достовірна у порівнянні з показником у хворих на НАСП із ХХН (p < 0,05). Так само в табл. 4.

Таблиця 2. Розподіл обстежених хворих на неалкогольний стеатоз печінки за ступенем стеатозу печінки (за показником біохімічного стеатотесту) залежно від наявності коморбідної ХХН (M ± m)

Ступінь стеатозу печінки	Групи обстежених хворих			
	НАСП (n = 32)		НАСП, ХХН (n = 110)	
	n	%	n	%
S0	0	0	0	0
S1	19	59,4	23	21,0*
S2	8	25,0	52	47,2*
S3	5	15,6	35	31,8*

Примітка. *Різниця достовірна у порівнянні з показником у хворих на НАСП (p < 0,05).

порівняння пар дискретних величин використовувалася розрахунок модифікації точного критерію Фішера (mid-p). Для прогнозування перебігу НАСГ та ХХН, визначення діагностичної значущості показників використовували ROC-аналіз із обчисленням площі, обмеженої ROC-кривою (AUC). Для проведення статистичного та графічного аналізу отриманих результатів використовували програмні пакети Statistica for Windows версії 8.0 (Stat Soft inc., США), Microsoft Excel 2007 (Microsoft, США).

Результати та обговорення

Обстеження хворих шляхом інтегрального стеатотесту та виявлення його причини шляхом Ash- та NASH-тесту показало наступні результати досліджень (табл. 1). У хворих на НАСП та НАСГ без коморбідної патології було встановлено істотний ступінь стеатозу печінки, причому при НАСГ він перевищив референтні значення у 3,3 разу (p < 0,05), а при НАСП – у 1,8 разу (p < 0,05). За коморбідності з ХХН у хворих на НАСП індекс стеатозу печінки був у 3,5 разу вищий, ніж у ПЗО (p < 0,05), у той час як у хворих на НАСГ – у 4,6 разу вищий (p < 0,05) з наявністю достовірної різниці між групами (p < 0,05). Аналіз Ash-тесту (табл. 1) вказує на те, що обстежені пацієнти, які були включені в дослідження, алкоголь не вживали, тому алкогольна етіологія процесу була виключена.

Аналіз показника NASH-тесту вказує на наявність у хворих на НАСП із ХХН ознак метаболічного синдрому (МС) із розвитком ймовірно-

го (можливого) НАСГ (зростання показника у 2,6 разу, p < 0,05). Водночас у хворих на НАСГ на тлі ожиріння зареєстровано наявність достовірного НАСГ (показник перевищив референтні значення у 3,1 разу; p < 0,05), який, однак, є істотно нижчим від показника у хворих на НАСГ із ХХН (перевищення референтних значень у 3,7 разу, p < 0,05).

Розподіл обстежених хворих на НАСП за ступенем стеатозу за NASH-тестом, виходячи з отриманих результатів (табл. 2), згідно зі шкалою Клейнера (NAFLD activity score): S0 – немає стеатозу (менше 5% гепатоцитів зі стеатозом); S1 – мінімальний стеатоз: 6–32% гепатоцитів зі стеатозом; S2 – помірний стеатоз: 33–65% гепатоцитів зі стеатозом; S3 – виражений стеатоз: 66–100% гепатоцитів зі стеатозом, наведено в табл. 2. Встановлено, що у хворих на НАСП обох груп порівняння не було встановлено S0 стадії стеатозу. S1 стадія була зареєстрована у 59,4% пацієнтів із НАСП проти 21,0% випадків НАСП із ХХН, що в останньому випадку є достовірно нижчим у 2,8 разу (p < 0,05).

Частота S2 стадії у хворих на НАСП склала відповідно 25,0 проти та 47,2% у групі НАСП із ХХН, що є достовірно вищим у 1,9 разу (p < 0,05) у групі з коморбідною ХХН. Частота S3 стадії у хворих на НАСП склала відповідно 15,6 та 31,8%, що є достовірно вищим у 2,1 разу (p < 0,05) у групі з коморбідною ХХН. Таким чином, коморбідність з ХХН сприяла достовірному зростанню частоти реєстрації випадків S2 та S3 у хворих на НАСП (p < 0,05).

Таблиця 3. Розподіл обстежених хворих на неалкогольний стеатогепатит за ступенем стеатозу печінки (за показником біохімічного стеатотесту) залежно від наявності коморбідної ХХН ($M \pm m$)

Ступінь стеатозу печінки	Групи обстежених хворих			
	НАСГ (n = 52)		НАСГ, ХХН (n = 160)	
	n	%	n	%
S0	0	0	0	0
S1	29	55,8	25	15,6*
S2	17	32,7	93	58,1*
S3	6	11,5	42	26,3*

Примітка. *Різниця достовірна у порівнянні з показником у хворих на НАСГ ($p < 0,05$).

Таблиця 4. Результати ультразвукографічного дослідження печінки хворих на неалкогольний стеатоз печінки та стеатогепатит залежно від наявності коморбідної ХХН ($M \pm m$)

Показник	ПЗО (n = 30)	Групи обстежених хворих			
		НАСП (n = 32)	НАСП, ХХН (n = 110)	НАСГ (n = 52)	НАСГ, ХХН (n = 160)
Розмір правої частки печінки, мм	117,1 ± 2,3	162,5 ± 1,1*	169,3 ± 1,2**	171,6 ± 1,3**	178,5 ± 1,1**□•
Розмір лівої частки печінки, мм	76,2 ± 1,2	103,5 ± 1,2*	108,3 ± 1,1**	110,1 ± 1,2**	118,3 ± 1,3**□•
GPI, у.о.	1,13 ± 0,07	1,83 ± 0,01*	2,55 ± 0,01**	1,97 ± 0,01**	2,81 ± 0,01**□•

У хворих на НАСГ обох груп порівняння не було встановлено S0 стадії стеатозу. S1 стадія була зареєстрована у 55,8% пацієнтів з НАСП проти 15,6% випадків НАСГ із ХХН, що в останньому випадку є достовірно нижчим у 3,7 разу ($p < 0,05$) (табл. 3). Частота S2 стадії у хворих на НАСГ склала відповідно 32,7 проти 58,1% у групі НАСГ із ХХН, що є достовірно вищим у 1,8 разу ($p < 0,05$) у групі з коморбідною ХХН. Частота S3 стадії у хворих на НАСГ склала відповідно 11,5 та 26,3%, що є достовірно вищим у 2,4 разу ($p < 0,05$) у групі з коморбідною ХХН. Таким чином, коморбідність з ХХН сприяла достовірному зростанню частоти реєстрації випадків S2 та S3 у хворих на НАСГ ($p < 0,05$).

При проведенні УСГ печінки в обстежених хворих виявило достовірний ступінь гепатомегалії, середньозернисту трансформацію та ущільнення (мозаїчну гіперехогенність, «строкатість» паренхіми) печінки внаслідок її жирової інфільтрації (ступінь дорсального згасання ехосигналу) та запалення. При порівнянні розмірів печінки, отриманих шляхом УСГ-дослідження у хворих на НАСП із ХХН ступінь гепатомегалії був вищий у порівнянні з показниками у хворих на НАСП (табл. 4): перевищення нормальних розмірів правої частки у 1,4 разу проти збільшення у 1,3 разу ($p < 0,05$) при НАСП; збільшення розмірів лівої частки у 1,4 разу проти збільшення у 1,3 разу ($p < 0,05$) при НАСП без коморбідності. Водночас GPI за коморбідності з ХХН при НАСП зростав ще істотніше: у 2,3 разу проти 1,6 разу при НАСП без коморбідності ($p < 0,05$).

Аналіз показників гепатомегалії у хворих на НАСГ із ХХН у порівнянні з показниками у хворих на НАСГ без коморбідності також вказує на істотні зміни: перевищення нормальних розмірів правої частки відповідно у 1,6 разу проти збільшення у 1,5 разу ($p < 0,05$) при НАСГ; збільшення розмірів лівої частки у 1,7 разу проти збільшення у 1,5 разу ($p < 0,05$) при НАСГ без коморбідності. Показник GPI за коморбідності з ХХН при НАСГ зростав ще істотніше: у 2,5 разу проти 1,7 разу при НАСГ без коморбідності ($p < 0,05$) (табл. 4).

Підвищення GPI асоційовано з кількістю накопичених ліпідів у паренхімі органа, про що свідчить наявність прямої статистично достовірної сильної кореляції між ступенем стеатозу (за даними стеатотесту) та GPI ($r = 0,87$; $p < 0,001$). Кореляційної взаємозалежності між GPI та клініко-лабораторними показниками у ПЗО не було виявлено ($p > 0,05$). Однак у пацієнтів із НАСП та НАСГ на тлі ожиріння зміни ехогенності печінки, зумовлені наявністю неалкогольного стеатозу, різною мірою були асоційовані з антропометричними та лабораторними показниками. Прямий статистично достовірний зв'язок різної сили встановлений між GPI та індексом маси тіла (ІМТ) ($r = 0,70$; $p < 0,001$), обводом талії та обводом стегон (ОТ/ОС) ($r = 0,71$; $p < 0,001$), АлАТ ($r = 0,32$; $p < 0,05$), ЛФ ($r = 0,37$; $p < 0,05$), ГГТ ($r = 0,29$; $p < 0,05$), вмістом тригліцеридів (ТГ) у крові ($r = 0,54$; $p < 0,001$). Водночас у хворих на НАСГ із ХХН матриця кореляційних зв'язків дещо змінила свою силу: прямий статистично достовірний вищої сили

взаємозв'язок встановлений між ГРІ та ІМТ ($r = 0,75$; $p < 0,001$), ОТ/ОС ($r = 0,76$; $p < 0,001$), АЛАТ ($r = 0,38$; $p < 0,05$), ЛФ ($r = 0,43$; $p < 0,05$), ГГТ ($r = 0,41$; $p < 0,05$), вмістом ТГ у крові ($r = 0,67$; $p < 0,001$).

Для визначення діагностичної значущості ГРІ нами використано ROC-аналіз, згідно з яким зростання цього показника є ефективним маркером діагностики НАСГ, при якому AUROC для ГРІ становив 0,97 (95% ДІ 0,96–0,98; $p < 0,001$). Порогове значення для ГРІ, при підвищенні якого діагностувався НАСГ, розраховано на рівні $> 1,49$, а чутливість, специфічність, PPV та NPV відповідно становили 93,3; 100; 100 та 72,8%. Аналіз результатів діагностичного тесту для хворих із коморбідним перебігом НАСГ та ХХН вказує на те, AUROC для ГРІ становила 0,99 (95% ДІ 0,98–1,0; $p < 0,001$), також зросли чутливість та NPV відповідно до 96,8 і 87,2% при розрахованому оптимальному пороговому значенні ГРІ $> 1,52$. Для ГРІ відзначено помірне підвищення порогового значення паралельно із зростанням діагностичної цінності. Це є свідченням того, що підвищення ехогенності паренхіми печінки є чутливим маркером УЗ сигналу для детекції зростання ступеня стеатозу.

Проаналізовано 60 біоптатів печінки, взятих шляхом прицільної чи пункційної біопсії, у хворих на НАСГ: 30 біоптатів печінки хворих на НАСГ на тлі ожиріння I ступеня, 30 біоптатів печінки хворих на НАСГ на тлі ожиріння I ступеня із ХХН I–III стадії. Морфологічний аналіз біоптатів печінки пацієнтів з НАСГ наведений у табл. 5. Як показують отримані дані, у хворих на НАСГ мінімальний ступінь стеатозу печінки встановлено у 46,7% випадків, що у 15,3 разу більше, ніж у хворих на НАСГ із ХХН (3,3%) ($p < 0,05$); помірний ступінь стеатозу виявлений у 36,6% (проти 60,0% за коморбідної ХХН, що у 1,7 разу нижче; $p < 0,05$), високий – у 16,7% випадків (проти 36,7% за ХХН, що у 2,3 разу нижче; $p < 0,05$). Отримані дані свідчать про переважання площі гепатоцитів, уражених стеатозом, у хворих за коморбідного перебігу НАСГ та ХХН I–III стадії.

За переважною локалізацією стеатозу в ділянках печінкової часточки у хворих на НАСГ у 80,0% стеатоз локалізувався централобулярно, тобто у зоні 3, локалізація жиру у зоні 1 не була встановлена, а панацінарний стеатоз спостерігали у 20,0% хворих, у групі хворих на НАСГ із ХХН дане співвідношення склало: 40,0; 10,0 та 50,0% (табл. 5), що істотно відрізнялося від показників у групі порівняння. У всіх випадках переважав макровезикулярний тип стеатозу печінки (100,0%). Наявність мікровезикулярного та

змішаного стеатозу печінки спостерігали у 60,0% хворих на НАСГ і значно частіше (83,3% – у 1,4 разу; $p < 0,05$) у хворих на НАСГ із ХХН.

Гідропічна, балонна та гіаліново-краплинна дистрофія у хворих на НАСГ не була встановлена у 0% випадків, у 60,0% виявили дистрофію 1 ступеня і у 40,0% – дистрофію 2 ступеня. У хворих на НАСГ із ХХН дистрофію 1 ступеня встановили у 23,3%, 2 ступеня – у 76,7% ($p < 0,05$). Ацидофільні тільця в гепатоцитах були виявлені у 16,7% хворих на НАСГ і дещо частіше (23,3%) у хворих на НАСГ із ХХН (у 1,4 разу; $p < 0,05$). Також у хворих другої групи частіше виявляли пігментовані макрофаги: у 20,0% випадків проти 40,0% у хворих першої групи (у 2,0 разу; $p < 0,05$). Гігантські мітохондрії в гепатоцитах, які свідчать про напруження енергетичного обміну в клітині, було виявлено у 10,0% хворих першої та 26,7% випадків другої групи спостереження (частіше у 2,6 разу; $p < 0,05$). Із значно більшою частотою було встановлено наявність гіалінових тілець Меллорі у гепатоцитах хворих другої групи – 16,7% випадків проти 6,7% у першій групі (у 2,7 разу; $p < 0,05$). Переважала також частота виявлення гепатоцитів із глікогенозисованими ядрами у хворих другої групи: 50,0 проти 20,0% (у 2,5 разу; $p < 0,05$) (див. табл. 5).

Гістологічний індекс запалення також переважав у хворих на НАСГ із ХХН. Так, інтенсивність часточкового запалення (центролобулярних некрозів) за кількістю вогнищ інфільтрації у полі зору в першій групі склало: мінімальний ступінь – у 53,3% випадків, помірний – у 36,7%, високий – у 10,0%. У хворих другої групи дане співвідношення склало: 6,7; 56,7; 43,3% (перевищення відповідно у 7,5 разу, 1,6 та 4,3 разу; $p < 0,05$). За частотою виявлення мікрогранульом у біоптатах також переважали показники у пацієнтів другої групи: відповідно 66,7 проти 40,0% у першій групі (у 1,7 разу; $p < 0,05$). Наявність великих ліпогранульом була встановлена у 36,7% хворих першої групи та 56,7% хворих другої групи (у 1,6 разу; $p < 0,05$). Водночас, у 66,7% хворих другої групи, поряд із централобулярними некрозами, було встановлено порталний тип запалення, що істотно (у 2,2 разу; $p < 0,05$) переважало частоту виявлення некрозів у порталних трактах у хворих першої групи (30,0%).

Проведений аналіз фібротичних змін у печінкових біоптатах хворих на НАСГ виявив 0 стадію фіброзу у 5 хворих (16,7%), 1 стадію фіброзу, зокрема, 1А стадію (м'який перисинусоїдальний фіброз 3 зони) встановлено у 9 випадках (30,0%), 1В стадію (помірний перисинусоїдальний фіб-

Таблиця 5. Частота виявлення та інтенсивність основних патогістологічних ознак стеатогепатиту (у балах) у хворих на неалкогольний стеатогепатит залежно від наявності хронічної хвороби нирок (M ± m)

Морфологічний критерій	Шкала/ бали	Групи обстежених хворих			
		НАСГ (n = 30)		НАСГ, ХХН (n = 30)	
		Абс.	%	Абс.	%
<i>Стеатоз гепатоцитів</i>					
Ступінь стеатозу, %					
• < 5	0	—	0	—	0
• 6—32	1	14	46,7	1	3,3*
• 33—65	2	11	36,6	18	60,0*
• 66—100	3	5	16,7	11	36,7*
Локалізація стеатозу					
• Зона 3	1	24	80,0	12	40,0*
• Зона 1	2	—	0	3	10,0
• Панацінарно	3	6	20,0	15	50,0*
Мікроевезикулярний стеатоз					
• Відсутній	0	12	40,0	5	16,7
• Присутній	1	18	60,0	25	83,3
<i>Запалення</i>					
Лобулярне запалення					
• Немає вогнищ запалення	0	—	0	—	0
• < 2 вогнищ/п. з.	1	16	53,3	2	6,7*
• 2—4 вогнищ/п. з.	2	11	36,7	15	56,7*
• > 4 вогнищ/п. з.	3	3	10,0	13	43,3*
<i>Мікрогранульоми (малі агрегати макрофагів)</i>					
Відсутні	0	18	60,0	10	33,3*
Присутні	1	12	40,0	20	66,7*
<i>Великі ліпогранульоми</i>					
Відсутні	0	19	63,3	13	43,3*
Присутні	1	11	36,7	17	56,7*
<i>Запалення портальних трактів</i>					
Мінімальне	0	21	70,0	10	33,3*
Помірне, значне	1	9	30,0	20	66,7*
<i>Ураження гепатоцитів</i>					
Балонна дистрофія (гідропічна, гіаліново-краплинна)					
• Відсутня	0	—	0	—	0
• Поодинокі клітини з дистрофією	1	18	60,0	7	23,3*
• Множинні клітини з дистрофією	2	12	40,0	23	76,7*
Ацидофільні тільця					
• Відсутні/поодинокі	0	25	83,3	23	76,7
• Множинні	1	5	16,7	6	23,3
Пігментовані макрофаги					
• Відсутні/поодинокі	0	24	80,0	18	60,0*
• Множинні	1	6	20,0	12	40,0*
Клітини з мегамітохондріями					
• Відсутні /поодинокі	0	27	90,0	22	73,3*
• Множинні	1	3	10,0	8	26,7*
Тільця Меллорі					
• Відсутні/поодинокі	0	28	93,3	25	83,3
• Множинні	1	2	6,7	5	16,7
Глікогенізовані ядра					
• Відсутні/поодинокі	0	24	80,0	15	50,0*
• Множинні	1	6	20,0	15	50,0*
<i>Фіброз печінки (стадія)</i>					
Відсутній	0	5	16,7	1	3,3*
Перисинусоїдальний або перипортальний	1	18	60	15	50
М'який зони 3, перисинусоїдальний	1A	9	30,0	2	6,7*
Помірний зони 3, перисинусоїдальний	1B	7	23,3	10	33,3*
Портальний/ перипортальний	1C	2	6,7	3	10,0
Перисинусоїдальний та портальний	2	6	20,0	11	36,7*
Септальний, мостоподібний	3	1	3,3	3	10,0*
Цироз	4	—	0	-	0

Примітка. *Різниця достовірна у порівнянні з показником у хворих на НАСГ (p < 0,05).

роз зони 3) виявили у 7 випадках (23,3%), 1С стадію (портальний фіброз) був зареєстрований у 2 хворих (6,7%). 2 стадію фіброзу (комбінація перисинусоїдального з портальним фіброзом) встановлено у 6 випадках (20,0%) і в 1 випадку (3,3%) — 3 стадію фіброзу печінки (мостоподібні септи). У хворих на НАСГ із ХХН було встановлено 1 випадок 0 стадії фіброзу (3,3%), натомість переважав фіброз 1В (33,3%), 2 (36,7%) та 3 стадій (10,0%), циротичної перебудови печінкової тканини (4 стадія) встановлено не було (див. табл. 5).

Висновки

1. Коморбідний перебіг НАСГ із ХХН характеризується вищим ступенем стеатозу печінки (ГРІ у 1,3 разу вищий у порівнянні з групою хворих на НАСГ; $p < 0,05$) та вищим діагностичним порогом значень гепаторенального індексу, який у сильному взаємозв'язку корелює із ступенем стеатозу печінки, визначеним за стеатотестом ($r = 0,87$; $p < 0,001$).

2. У хворих на НАСП та НАСГ без коморбідної патології встановлено істотний ступінь стеатозу

печінки, причому при НАСГ він перевищив референтні значення у 3,3 разу ($p < 0,05$), а при НАСП — у 1,8 разу ($p < 0,05$). За коморбідності з ХХН у хворих на НАСП індекс стеатозу печінки був у 3,5 разу ($p < 0,05$), а у хворих на НАСГ — у 4,6 разу вищий ($p < 0,05$) від референтних значень ($p < 0,05$).

3. За коморбідності ожиріння та неалкогольного стеатогепатиту із ХХН зростають ступінь стеатозу (площа гепатоцитів, уражених жировою дистрофією), ступінь балонної, гіаліново-краплинної дистрофії, дистрофічні зміни із централобулярної зони (3) заглиблюються в середину часточки з розвитком панацінарного ураження та залученням зони 1. Перебіг НАСГ із ХХН характеризується достовірно вищою частотою виникнення та гістологічної активності, що призводить до прогресування фібротичних змін у печінці F2-F3.

Перспективи подальших досліджень у цьому напрямі полягають у розробці способів профілактики та корекції встановлених змін у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки з коморбідними ожирінням та ХХН.

Конфлікту інтересів немає. Участь авторів: концепція та дизайн дослідження — О.С. Хухліна, А.А. Антонів; обстеження хворих — А.А. Антонів; статистична обробка — О.С. Хухліна, А.А. Антонів; написання та редагування статті — О.С. Хухліна, А.А. Антонів.

Список літератури

1. Бабак О.Я., Колесникова Е.В., Сытник К.А. Профилактические мероприятия при неалкогольной жировой болезни печени: существует ли способ снизить риск развития заболевания? // Сучасна гастроентерологія. — 2013. — № 3 (71). — С. 103—109.
2. Колесник М.О., Голубчиков М.В., Сайдакова Н.О. та ін. Класифікація хвороб сечової системи та ведення регіональних та національного реєстрів хворих з хронічною хворобою нирок: Метод. рекомендації МОЗ України, АМН України, Укр. центр наукової мед. інформації і патентно-ліцензійної роботи. — К., 2006. — 24 с.
3. Baumgarten M., Gehr T. Chronic kidney disease: detection and evaluation // American Family Physician. — 2011. — Vol. 84 (10). — P. 1138—1148.
4. Brunt E.M., Kleiner D.E., Wilson L.A. et al. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) activity score and the histopathologic diagnosis in NAFLD: distinct clinicopathologic meanings // Hepatology. — 2011. — Vol. 53 (3). — P. 810—820.
5. Chalasani N., Younossi Z., Lavine J.E. et al. Diagnosis and Management of Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association // Am. J. Gastroenterol. — 2012. — N 107. — P. 811—826.
6. Cohen E. et al. A longitudinal assessment of the natural rate of decline in renal function with age // J Nephrol. — 2014. — Vol. 27 (6). — P. 635—641.
7. Eckardt K.U., Coresh J., Devuyst O. et al. Evolving importance of kidney disease: from subspecialty to global health burden // Lancet. — 2013. — N 382. — P. 158—169.
8. Farrell G.C., van Rooyen D., Gan L., Chitturi S. NASH is an inflammatory disorder: pathogenic, prognostic and therapeutic implications // Gut. Liver. — 2012. — Vol. 6 (2). — P. 149—171.
9. Festi D., Schiumerini R., Scafoli E., Colecchia A. Letter: FibroTest for staging fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease — authors' reply // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2013. — Vol. 37 (6). — P. 656—657.
10. Gambino R., Cassader M., Pagano G. Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity // Ann. Med. — 2011. — N 43. — P. 617—649.
11. Kim D., Kim W.R., Kim H.J., Therneau T.M. Association between noninvasive fibrosis markers and mortality among adults with nonalcoholic fatty liver disease in the United States // Hepatology. — 2013. — Vol. 57. — P. 1357—1365.
12. Lichtinghagen R., Pietsch D., Bantel H. et al. The Enhanced Liver Fibrosis (ELF) score: normal values, influence factors and proposed cut-off values // J. Hepatol. — 2013. — Vol. 59 (2). — P. 236—242.
13. Nascimbeni F., Pais R., Bellentani S. et al. From NAFLD in clinical practice to answers from guidelines // J. Hepatol. — 2013. — Vol. 59 (4). — P. 859—871.
14. Pagadala M.R., Mc Cullough A.J. The relevance of liver histology to predicting clinically meaningful outcomes in nonalcoholic steatohepatitis // Clin. Liver Dis. — 2012. — Vol. 16 (3). — P. 487—504.
15. Webb M., Yeshua H., Zelber-Sagi S. et al. Diagnostic value of a computerized hepatorenal index for sonographic quantification of liver steatosis // Am. J. Roentgenol. — 2009. — Vol. 192 (4). — P. 909—914.

В англо-
мовних
джерелах
потрібно
вказувати
doi

А.С. Хухлина, А.А. Антонив

ВГУЗ «Буковинский государственный медицинский университет», Черновцы

Ультрасонографические и патоморфологические маркеры стеатоза печени у больных неалкогольной жировой болезнью печени в зависимости от наличия коморбидной хронической болезни почек (хронический пиелонефрит) и ожирения

Цель работы — установить особенности ультрасонографических и патоморфологических изменений паренхимы печени у больных с неалкогольным стеатозом печени (НАСП) и неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) в зависимости от наличия коморбидной хронической болезни почек (ХБП) и ожирения.

Материалы и методы. Обследованы 384 больные с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП), из которых 84 имели ожирение I степени и составили первую группу, которую разделили на две подгруппы: 32 больных с НАСП и 52 больных с НАСГ; 270 больных НАЖБП с коморбидным ожирением I степени и ХБП I—III стадии (2 группа), в том числе 110 больных с НАСП и 160 больных с НАСГ. В группу контроля вошли 90 больных ХБП I—III стадии с нормальной массой тела (третья группа). Средний возраст пациентов составил $(45,8 \pm 3,81)$ года.

Результаты и обсуждение. Исследование показало, что при коморбидности ожирения и неалкогольного стеатогепатита с ХБП возрастают степень стеатоза (площадь гепатоцитов, пораженных жировой дистрофией), степень баллонной, гиалиново-капельной дистрофии, дистрофические изменения из центрлобулярной зоны (3) углубляются внутрь дольки с развитием панацинарного поражения и вовлечением зоны 1. Течение НАСГ с ХБП характеризуется достоверно более высокой частотой возникновения и гистологической активности, что приводит к прогрессированию фибротических изменений в печени F2-F3.

Выводы. Коморбидность течения НАСГ и ХБП характеризуется более высокой степенью стеатоза печени (гепаторенальный индекс (ГРИ) в 1,3 раза выше по сравнению с группой больных НАСГ; $p < 0,05$) и повышенным диагностическим порогом значений ГРИ, который в сильной взаимосвязи коррелирует со степенью стеатоза печени, определенной по стеатотесту ($r = 0,87$; $p < 0,001$). У больных с НАСП и НАСГ без коморбидной патологии установлено существенную степень стеатоза печени (ССП), причем при НАСГ она превысила референтные значения в 3,3 раза ($p < 0,05$), а при НАСП — в 1,8 раза ($p < 0,05$). При коморбидности с ХБП у больных с НАСП ССП была в 3,5 раза ($p < 0,05$), а у больных с НАСГ — в 4,6 раза выше ($p < 0,05$) референтных значений ($p < 0,05$).

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, хроническая болезнь почек, ожирение, гепаторенальный индекс.

*****O.S. Khukhlina, A.A. Antoniv**

SHHE «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi

The ultrasonographic and pathomorphological markers of liver steatosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease depending on the presence of comorbid chronic kidney disease (chronic pyelonephritis) and obesity

Objective — to establish the peculiarities of ultrasonographic and pathomorphological changes of liver parenchyma in patients with nonalcoholic liver steatosis (NAS) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH) depending on the presence of comorbid chronic kidney disease (CKD) and obesity

Materials and methods. The examinations involved 384 patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD), from them 84 subjects with I degree obesity (1 group) were divided into 2 subgroups: 32 patients with NAS and 52 patients with NASH. The second group consisted of 270 patients with NAFLD with comorbid I degree obesity and CKD I-III stage and included 110 patients with NAS and 160 patients with NASH. The control group consisted of 90 patients with CKD of the I—III stage with normal body weight (group 3). The mean age of patients was (45.8 ± 3.81) years.

Results and discussion. The study demonstrated that the comorbidity of obesity and nonalcoholic steatohepatitis with CKD increases the degree of steatosis (the area of hepatocytes affected by fatty liver dystrophy), the degree of ballooning degeneration, hyaline-drop dystrophy; the dystrophic changes in the centrilobular zone (3) deepen in the middle of the lobe with the development of panacinar injury and the involvement of zone 1. The course of NASH with CKD is characterized by a significantly higher incidence and intensity of clinical syndromes and the degree of biochemical and histological activity, which leads to the progression of fibrotic changes in the liver F2F3.

Conclusions. The NASH and CKD comorbidity is characterized by a higher degree of liver steatosis (hepatorenal index 1.3 times higher than in the group of patients with NASH, $p < 0.05$) and the higher diagnostic threshold of values of the hepatotoxic index, which in strong interdependence correlates with the degree of steatosis of the liver, determined by Steatotest ($r = 0.87$; $p < 0.001$). In patients with NAS and NASH without comorbid pathology, a significant degree of liver steatosis (LSD) was found, with NASH it exceeds the reference values by 3.3 times ($p < 0.05$) and with NAS — by 1.8 times ($p < 0.05$). In comorbidity with CKD in patients with NAS, LSD was 3.5 times higher ($p < 0.05$) and in patients with NASH — 4.6 times higher ($p < 0.05$) than the reference values ($p < 0.05$).

Key words: nonalcoholic fatty liver disease, chronic kidney disease, obesity, hepatorenal index.

Особливості перебігу серцевої недостатності у хворих з нетоксичним зобом: клінічні аспекти



С.М. Пивовар

ДУ «Національний
інститут терапії
імені Л.Т. Малої
НАМН України»,
Харків

Мета роботи — дослідити особливості перебігу серцевої недостатності (СН) у хворих з нетоксичним зобом (НЗ).

Матеріали та методи. Обстежено 222 пацієнти із СН (з перенесеним інфарктом міокарда (ІМ)). При госпіталізації було проведено стандартизовану оцінку стану, визначено параметри внутрішньосерцевої гемодинаміки, клінічного та біохімічного аналізів крові, рівні гормонів щитоподібної залози (ЩЗ). Виконувалось ультразвукове дослідження ЩЗ.

Результати та обговорення. Згідно даних автоматичного регресійного аналізу для НЗ наступні змінні мають достовірний зв'язок у хворих на СН: частота повторної госпіталізації упродовж 2 років ($R^2 = 0,381$; $p = 0,0001$), наявність синдрому низького трийодтироніну (СНТ) ($R^2 = 0,141$; $p = 0,0001$), субклінічного гіпотиреозу ($R^2 = 0,139$; $p = 0,0001$), рівень холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) ($R^2 = 0,09$; $p = 0,004$), маса тіла ($R^2 = 0,052$; $p = 0,028$), кількість перенесених ІМ ($R^2 = 0,042$; $p = 0,049$). Найменша частота повторної госпіталізації протягом 2 років була зареєстрована у хворих на СН без НЗ (15,8 %), у той час як серед хворих на СН на тлі НЗ даний показник склав 50 % ($\chi^2 = 27,881$; $p < 0,0001$). У групі хворих на СН, що протікає на тлі НЗ, частота СНТ склала 32,1 проти 10,6 % у хворих без НЗ ($\chi^2 = 11,073$; $p < 0,001$). Найбільша частота сприятливого перебігу СН (відсутність повторної госпіталізації) спостерігається в групі хворих без НЗ та без СНТ (49,0 %). Водночас при поєднанні СН із НЗ та із СНТ імовірність повторної госпіталізації становить 59,2 % (9 з 17 хворих) ($\chi^2 = 13,271$; $p = 0,005$). У пацієнтів із НЗ виявлено тенденцію до більшої частоти субклінічного гіпотиреозу (15,1 %), порівняно з такою серед пацієнтів без НЗ (5,8 %) ($\chi^2 = 3,759$; $p = 0,053$). Групи хворих різнилися за сироватковим рівнем ХС ЛПВЩ та трийодтироніну. Так, у групі пацієнтів з НЗ рівень вільного трийодтироніну порівняно з групою пацієнтів без НЗ (3,15 [1,93–3,364] проти 3,40 [2,62–3,77] пмоль/л) був нижчим на 7,35 % ($p = 0,048$), а концентрація ХС ЛПВЩ (1,18 [1,06–1,18] проти 1,06 [1,06–1,21] ммоль/л) — вищою на 11,32 % ($p = 0,016$).

Висновки. Хворі на СН, що протікає на тлі НЗ, мають достовірно вищу частоту повторної госпіталізації протягом 2 років. Причиною несприятливого перебігу СН у пацієнтів з НЗ, ймовірно, є більша частота СНТ. Пацієнти із СН та НЗ відрізняються від хворих без морфологічної патології ЩЗ за віком, статтю та параметрами внутрішньосерцевої гемодинаміки.

Ключові слова:

серцева недостатність, нетоксичний зоб, синдром низького трийодтироніну, перебіг захворювання.

Прогнозування несприятливого перебігу серцевої недостатності (СН) є актуальним завданням кардіології. Щоб стратифікація за групами ризику була клінічно значущою, вона має враховувати внесок різних чинників прогресування хвороби одночасно. Це особливо важливо при СН, оскільки пацієнти мають кілька супутніх захворювань [2].

В Україні спостерігається зростання кількості хворих на різні ендокринопатії, здебільшого цукровий діабет та патологію щитоподібної

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Пивовар Сергій Миколайович
к. мед. н., ст. наук. співр. відділу
клінічної фармакології
та фармакогенетики
неінфекційних захворювань

61039, м. Харків, просп. Л. Малої, 2А
Тел. (057) 373-90-90
E-mail: sn_p@ukr.net

Стаття надійшла до редакції
31 серпня 2018 р.

залози (ЩЗ) [4]. Поширеність захворювань ЩЗ перевищує 15% серед дорослої жіночої популяції та дещо менше — серед чоловіків. Із збільшенням віку гендерна відмінність нівелюється [1]. Актуальність цього питання в Україні зростає після аварії на Чорнобильській АЕС. Нетоксичний зоб (НЗ) являє собою, ймовірно, найчастіше захворювання ЩЗ [19]. Точних статистичних даних про частоту НЗ в Україні немає. Літературні дані зазвичай свідчать про частоту вузлових зобів серед хворих, оперованих з приводу різних патологій ЩЗ [9]. Важливими є секційні дані, згідно з якими серед клінічно незмінених ЩЗ у 50% спостережень виявляються вузли (поодинокі або множинні). Близько 5% людей у популяції мають вузли більше 1 см у діаметрі, меншого розміру зустрічаються навіть частіше. В ендемічних за зобом районах вузлові форми складають іноді 50–70% [17]. Використання сучасних методів візуалізації підвищило кількість виявлених вогнищевих органічних змін ЩЗ. Майже у 1/3 жінок у віці старше 30 років можуть спостерігатися ті чи інші вогнищеві зміни тиреоїдної тканини при ультразвуковому дослідженні [17]. Частота виявлення вузлового зоба у жінок старше 50 років за даними пальпації становить 21%, ультразвукового дослідження — 67% [17]. Зважаючи на поширеність НЗ, є доцільним дослідження особливостей перебігу СН у хворих даної категорії.

Мета роботи — дослідити особливості перебігу серцевої недостатності у хворих з нетоксичним зобом.

Матеріали та методи

До дослідження включено 222 хворих на СН (57 жінок та 165 чоловіків) європеїдної раси. Критеріями включення були: підписання інформованої згоди, перенесений інфаркт міокарда (ІМ) в анамнезі, верифікований діагноз СН I–IV ФК за NYHA. Критерії виключення: неподписання інформованої згоди; гемодинамічно значущі клапанні вади серця; СН іншої, ніж післяінфарктний кардіосклероз, етіології; замісна гормональна терапія L-тироксина; тиреосупресивна терапія; клінічний гіпотиреоз; тиреотоксикоз; запальні захворювання; інші серйозні патології (пухлина, туберкульоз), що могли б ускладнити лікування чи знизити очікувану тривалість життя.

Діагностування СН та лікування хворих проводили відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів [11]. Пацієнти при госпіталізації пройшли стандартизовану оцінку, що включала детальне вивчення історії хвороби (супутні захворювання та терапія),

фізикальний огляд, параметри клінічного та біохімічного аналізів крові, електрокардіограму (12 відведень).

Доплер-ехокардіоскопічне дослідження проводили за допомогою ультразвукової діагностичної системи VIVID-3 (General Electric, США). Визначали кінцево-діастолічний та кінцево-систолічний розміри (КДР та КСР відповідно) лівого шлуночка (ЛШ), товщину міжшлуночкової перетинки (МШП) та задньої стінки ЛШ (ЗСЛШ), діаметр лівого передсердя (ЛП), правого шлуночка (ПШ) та інші параметри. Проводили розрахунки величин кінцево-діастолічного об'єму ЛШ (КДО), кінцево-систолічного об'єму ЛШ (КСО), фракцію викиду (ФВ) ЛШ, індексу лівого передсердя (ІЛП), маси міокарда ЛШ (ММ ЛШ) та її індексу (ІММ ЛШ).

Дослідження зразків крові проводили в лабораторії біохімічних та імуноферментних методів досліджень з морфологією. Для визначення сироваткового рівня тиреотропного гормону (ТТГ) (діапазон норми — 0,3–4,0 мМО/л), вільного трийодтироніну ($T_{3в}$) (діапазон норми — 2,5–5,8 пмоль/л) та вільного тироксину ($T_{4в}$) (діапазон норми — 10–25 пмоль/л) використовували набори реактивів «ТТГ-ІФА», «св T_{4} -ІФА» та «св T_{3} -ІФА» (компанія «Хема», Україна). Визначення рівня реверсивного трийодтироніну ($T_{3р}$) (діапазон норми — 90–350 пг/мл) проводили за допомогою реактиву ELISA kit (компанія Elabscience®, Китай).

Період спостереження за хворими склав 2 роки, протягом яких оцінювали перебіг СН, враховували розвиток пароксизмів фібриляції передсердь, частоту госпіталізацій з приводу декомпенсації захворювання.

До першої групи увійшли 64 хворих на СН у поєднанні з НЗ. До другої групи — 158 пацієнтів із СН без НЗ. Діагноз НЗ встановлювали за допомогою ультразвукового дослідження. Під час УЗД ЩЗ оцінювали величину залози, наявність вогнищевих утворень — їх локалізації, величини, ехогенності (вузли дифузні: нормо-, гіпер- і гіпогенні; анехогенні кісти), внутрішньої структури (гомо- або гетерогенні); кордонів (чіткі і гладкі або розмиті, нерегулярні), кальцифікатів (мікро- або макрокальцифікати), васкуляризації всієї пульпи і вогнищевих змін (дослідження кольоровим доплером) [7].

Субклінічний гіпотиреоз (СКГ) діагностували у хворих з нормальними рівнями $T_{4в}$ та $T_{3в}$ при підвищеному рівні ТТГ [5].

Синдром низького трийодтироніну (СНТ) визначали як стан, за якого рівні $T_{4в}$ та ТТГ були в межах вікової норми, при концентрації $T_{3в}$ менше 2,07 пмоль/л [3].

Таблиця 1. Параметри автоматичної регресійної моделі нетоксичного зоба у хворих на СН

Параметри	Сума квадратів	Середній квадрат	Коефіцієнт множинної детермінації (R^2)	F	p
Повторна госпіталізація	5,388	5,388	0,381	35,799	0,0001
СНТ ($T_3 < 2.07$)	1,991	1,991	0,141	13,226	0,0001
СГ	1,970	1,970	0,139	13,092	0,0001
ХС ЛПВЩ	1,269	1,269	0,090	8,429	0,004
Маса тіла	0,741	0,741	0,052	4,921	0,028
Кількість перенесених ІМ	0,592	0,592	0,042	3,936	0,049
Глюкоза крові	0,540	0,540	0,038	3,589	0,060
ЧСС	0,455	0,455	0,032	3,023	0,084
ЗСЛШ	0,447	0,447	0,032	2,972	0,086
Вік	0,404	0,404	0,029	2,686	0,1
Залишок	31,607	0,151			
Скоригований підсумок	45,550				

Статистична характеристика моделі: $F = 8,422$; $p < 0,0001$; $C = 2,090$

Таблиця 2. Частота повторної госпіталізації хворих на СН, що протікає на тлі НЗ

Повторна госпіталізація	Група хворих на СН (n = 222)	
	Без НЗ (n = 158)	Із НЗ (n = 64)
Незарєєстрована (n = 165)	133 (84,2%)	32 (50,0%)
Зарєєстрована (n = 57)	25 (15,8%)	32 (50,0%)

Примітка. $\chi^2 = 27,881$; $p < 0,0001$.

Таблиця 3. Частота СНТ у хворих на СН, що протікає на тлі НЗ

СНТ	Група хворих з СН (n = 157)	
	Без НЗ (n = 104)	Із НЗ (n = 53)
Не виявлено (n = 129)	93 (89,4%)	36 (67,9%)
Виявлено (n = 28)	11 (10,6%)	17 (32,1%)

Примітка. $\chi^2 = 11,073$; $p < 0,001$.

З урахуванням того, що всі дані не підкорялися закону нормального розподілу, їх представлено у вигляді медіани (Me) й інтерквантильного діапазону. Кількісні показники порівнювали за допомогою непарного T-тесту або непараметричного критерію Манна—Уїтні. Оцінку різниці серед частот ознак у групах проводили за критерієм χ^2 Пірсона (з поправкою Єйтса при числі ознак менше 10). З метою визначення ступеня детермінованості варіації частоти нетоксичного зоба, виду та сили зв'язку даної патології ЩЗ із особливостями клінічного перебігу СН було проведено регресійний аналіз [14]. Різницю між значеннями вважали статистично достовірною за рівня критерію значущості $p < 0,05$. Статистичний аналіз проведено за допомогою пакетів програм IBM®SPSS® Statistics, 20.0.

Результати та обговорення

Згідно даних автоматичного регресійного аналізу для НЗ наступні змінні мають достовірний зв'язок у хворих на СН: частота повторної госпіталізації упродовж 2 років ($R^2 = 0,381$; $p = 0,0001$), наявність СНТ ($R^2 = 0,141$; $p = 0,0001$), наявність

субклінічного гіпотиреозу (СГ) ($R^2 = 0,139$; $p = 0,0001$), рівень холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) ($R^2 = 0,09$; $p = 0,004$), маса тіла ($R^2 = 0,052$; $p = 0,028$), кількість перенесених ІМ ($R^2 = 0,042$; $p = 0,049$) (табл. 1).

Подальший аналіз достовірності різниці показників, що увійшли до регресійної моделі, між хворими на СН у поєднанні з НЗ та групою пацієнтів із СН без НЗ продемонстрував наступні закономірності. Найменша частота повторної госпіталізації протягом 2 років була зарєєстрована у хворих на СН без НЗ (15,8%), у той час як серед хворих на СН на тлі НЗ даний показник склав 50% ($\chi^2 = 27,881$; $p < 0,0001$) (табл. 2).

У групі хворих на СН, що протікає на тлі НЗ, частота СНТ склала 32,1% проти 10,6% серед хворих без НЗ ($\chi^2 = 11,073$; $p < 0,001$) (табл. 3).

Аналіз даних факторної таблиці продемонстрував (табл. 4), що найбільша частота сприятливого перебігу СН (відсутність повторної госпіталізації) спостерігається в групі хворих без НЗ та без СНТ (49,0%). Водночас при поєднанні СН із НЗ та із СНТ імовірність повторної госпіталізації становить 59,2% (9 з 17 хворих) ($\chi^2 = 13,271$; $p = 0,005$).

Таблиця 4. Частота повторної госпіталізації хворих на СН, що протікає на тлі та без тиреоїдної патології

Тиреоїдна патологія	Хворі на СН (n = 157)	
	Без повторної госпіталізації (n = 114)	З повторною госпіталізацією (n = 43)
НЗ без СНТ (n = 36)	22 (14,0%)	14 (8,9%)
НЗ із СНТ (n = 17)	8 (5,1%)	9 (5,7%)
Без НЗ та без СНТ (n = 93)	77 (49,0%)	16 (10,2%)
СНТ без НЗ (n = 11)	7 (4,5%)	4 (2,5%)

Примітка. $\chi^2 = 13,271$; $p = 0,005$.**Таблиця 5.** Частота СГ у хворих на СН, що протікає на тлі НЗ

СГ	Група хворих на СН (n = 157)	
	Без НЗ (n = 104)	З НЗ (n = 53)
Не виявлено (n = 143)	98 (94,2%)	45 (84,9%)
Виявлено (n = 14)	6 (5,8%)	8 (15,1%)

Примітка. $\chi^2 = 3,759$; $p = 0,053$.**Таблиця 6.** Кількість ІМ в анамнезі у хворих на СН, що протікає на тлі НЗ

Кількість ІМ	Група хворих на СН (n = 222)	
	Без НЗ (n = 158)	З НЗ (n = 64)
Один (n = 206)	150 (94,9%)	56 (87,5%)
Два (n = 15)	7 (4,4%)	8 (12,5%)
Три (n = 1)	1 (0,6%)	0

Примітка. $\chi^2 = 5,066$; $p = 0,079$.**Таблиця 7.** Характеристика груп хворих на СН, що протікає на тлі НЗ

Показник	Група хворих на СН (n = 222)		χ^2 ; p
	Без НЗ (n = 158)	З НЗ (n = 64)	
Вік, роки	58,00 [54,00—67,25]	57,00 [53,00—66,00]	> 0,05
Стать, жінки, n (%)	38 (24,1)	19 (29,7)	0,758; 0,384
Маса тіла, кг	81,00 [71,25—90,75]	80,00 [73,00—92,00]	> 0,05
ЧСС, хв ⁻¹	76,00 [70,00—82,00]	74,00 [70,00—80,00]	> 0,05
Глюкоза, ммоль/л	5,20 [4,31—6,15]	5,27 [4,68—6,13]	> 0,05
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,80 [1,78—4,00]	2,90 [2,22—3,73]	> 0,05
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,06 [1,06—1,21]	1,18 [1,06—1,18]	0,016
T _{3в} , пмоль/л	3,40 [2,62—3,77]	3,15 [1,93—3,3,64]	0,048

У пацієнтів із НЗ була виявлена тенденція до більшої частоти СГ (15,1%), порівняно з такою серед пацієнтів без НЗ (5,8%) ($\chi^2 = 3,759$; $p = 0,053$) (табл. 5).

Аналіз не продемонстрував достовірної різниці в кількості перенесених ІМ в анамнезі (табл. 6).

Нам не вдалося знайти достовірної різниці між номінальними параметрами, що характеризують хворих з СН, що плине на фоні нетоксичного зобу (ФК СН та ФК стенокардії напруги, розвиток фібриляції передсердь, суправентрикулярної та шлуночкової екстрасистоїї), дані анамнезу (частота ревааскуляризації коронарних артерій, вік розвитку першого ІМ). Не було різниці між групами за віком, статтю (табл. 7), параметрами внутрішньосерцевої гемодинаміки, ліпидограми, рівнів тиреоїдних гормонів.

Разом з тим, групи хворих різнилися за сироватковим рівнем ХС ЛПВЩ та вільного трийодтироніну. Так, у групі пацієнтів із НЗ рівень T_{3в} порівняно з групою пацієнтів без НЗ (3,15 [1,93—3,3,64] проти 3,40 [2,62—3,77] пмоль/л) був нижчим на 7,35% ($p = 0,048$), а концентрація ХС ЛПВП (1,18 [1,06—1,18] проти 1,06 [1,06—1,21] ммоль/л) — вищою на 11,32% ($p = 0,016$).

Таким чином, статистичний аналіз продемонстрував, що хворі на СН із НЗ мають більшу частоту СНТ та тенденцію до більшої поширеності СГ. Згідно даних Joanna M. Pelouquin, Fredric Wondisford (2009), при ендемічному зобі рівень ТТГ у сироватці може бути дещо підвищеним, а вміст T₄ у сироватці — низьконормальним або зниженим, водночас сироваткова концентрація T₃ зазвичай є нормальною або дещо підвищеною [10]. У нашому дослідженні пацієн-

ти із НЗ були госпіталізовані через декомпенсацію СН.

Зниження сироваткової концентрації T_3 та паралельне підвищення T_3 є загальним результатом багатьох захворювань, наприклад травм, голоду та післяопераційного стану. Ці зміни функції осі «гіпоталамус-гіпофіз-щитоподібна залоза» в літературі детермінуються як синдром «низького трийодтироніну». Існує припущення, що даний стан може бути адаптивним механізмом для збереження споживання енергії, та величина зміни концентрації T_3 варіює залежно від тяжкості захворювання [18]. СНТ — найпоширеніша зміна метаболізму гормонів ЩЗ при СН, що спостерігається приблизно в третини пацієнтів [6].

За даними Celeste C. Thomas, Meltem Zeytinoglu (2016), СГ у хворих на СН може бути асоційованим з підвищеною смертністю [15]. Імовірно, даними станами й можливо пояснити високу частоту повторної госпіталізації хворих на СН, що протікає на тлі НЗ.

Оптимальні концентрації гормонів ЩЗ необхідні для нормального функціонування серцево-судинної системи; їх надлишок або дефіцит має дезінтегруючу дію. T_3 чинить позитивну інотропну та хронотропну дію на міокард, регулюючи транскрипцію міоцит-специфічних генів [8], безпосередньо впливає на гладеньку мускулату-

ру судин, сприяючи дилатації артеріол і зниженню периферичної судинної резистентності. У хворих на СН даний синдром асоціюється з поганою функцією ЛШ, тахіаритмією та підвищенням смертності [14].

Згідно даних літератури, НЗ частіше розвивається у жінок [10]. Нам не вдалося знайти достовірної різниці в групах при розподілі за статтю.

Висновки

1. Хворі на серцеву недостатність, що протікає на тлі нетоксичного зоба, мають достовірно вищу частоту повторної госпіталізації протягом 2 років.

2. Причиною несприятливого перебігу серцевої недостатності у пацієнтів з нетоксичним зобом, ймовірно, є більша частота синдрому низького трийодтироніну.

3. Пацієнти із серцевою недостатністю та нетоксичним зобом не відрізняються від хворих без морфологічної патології щитоподібної залози за віком, статтю та параметрами внутрішньосерцевої гемодинаміки.

Перспективи подальших досліджень. Дослідження обмежене невеликою кількістю хворих, що знижує достовірність статистичних даних. Результати подальших досліджень, ймовірно, дозволять більш точно стратифікувати групи пацієнтів з несприятливим перебігом СН.

Конфлікту інтересів немає.

Список літератури

1. Вацеба Т.С., Скрипник Н.В. Корекція інсулінорезистентності у хворих на первинний гіпотиреоз в умовах йодної недостатності // Міжнар. ендокринолог. журн.— 2013.— № 6(54).— С. 92—93. doi:10.22141/2224-0721.6.54.2013.84646.
2. Коломєць М.Ю., Вашеняк О.О. Коморбідність і поліморбідність у терапевтичній практиці // Укр. мед. журн.— 2012.— № 5 (91) — С. 140—143.
3. Спосіб визначення синдрому «низького трийодтироніну» при серцевій недостатності та його вплив на перебіг захворювання // Патент № 133653 від 10.04.2019. Бюл. № 7. Заявка № u201901461 від 14.02.2019. МПК: G01N33/48 (2006/01). А61В 8/02 (2006.01), Винахідники Пивовар С.М., Рудик Ю.С., Власник: Д.У «Національний Інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України».
4. Юзвенко Т.Ю. Особливості перебігу цукрового діабету 2 типу у поєднанні з гіпотиреозом // Міжнар. ендокринолог. журн.— 2015.— № 8 (72).— С. 73—77. doi: 10.22141/2224-0721.8.72.2015.72341.
5. Biondi B., Cooper D.S. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction // *Endocr. Rev.*— 2008.— Vol. 29.— P. 76—131.
6. Danzi S., Klein I. Thyroid disease and the cardiovascular system // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.*— 2014.— Vol. 43.— P. 517—528. doi: 10.1089/105072502760143836.
7. Haugen B.R., Alexander E.K., Bible K.C. et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer // *Thyroid.*— 2016.— Vol. 26 (1).— P. 1—133. doi: 10.1089/thy.2015.0020.
8. Iervasi G., Nicolini G. Thyroid hormone and cardiovascular system: from basic concepts to clinical application // *Intern. Emerg. Med.*— 2013.— Vol. 8 (Suppl. 1).— P. 71—74. doi: 10.1007/s11739-013-0911-4.
9. Moghaddam P.A., Virk R., Sakhdari A. et al. Five Top Stories in Thyroid Pathology // *Arch. Pathol. Lab. Med.*— 2016.— Vol. 140 (2).— P. 158—170. doi: 10.5858/arpa.2014-0468-R.A.
10. Pelloquin J.M., Wondisford F. Nontoxic Diffuse and Nodular Goiter // *Clinical Management of Thyroid Disease.*— 2009.— P. 339—347. doi: 10.1016/B978-1-4160-4745-2.00024-9.
11. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D. et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2016. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC // *Eur. Heart J.*— 2016.— Vol. 37 (27).— P. 2129—2200. doi:10.1093/eurheartj/ehw128.
12. Rothberger G.D., Gadhvi S., Michelakis N. et al. Usefulness of Serum Triiodothyronine (T3) to Predict Outcomes in Patients Hospitalized With Acute Heart Failure // *Am. J. Cardiol.*— 2017.— Vol. 119 (4).— P. 599—603. doi: 10.1016/j.
13. Rui Gao, Jin-Hua Liang, Li Wang et al. Low T3 syndrome is a strong prognostic predictor in diffuse large B cell lymphoma // *Br. J. Haematol.*— 2017.— Vol. 177.— P. 95—105. doi.org/10.1111/bjh.14528.
14. Sen A., Srivastava M. Regression Analysis — Theory, Methods, and Applications.— Berlin: Springer-Verlag, 2011 (4th printing).
15. Thomas C.C., Zeytinoglu M. Primary Care Endocrinology in the Adult Woman // *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.*— 2016.— Vol. 43 (2).— P. 325—346. doi: 10.1016/j.ogc.2016.01.005.
16. Tomohiro Hayashi, Takuya Hasegawa, Hideaki Kanzaki et al. Subclinical hypothyroidism is an independent predictor of adverse cardiovascular outcomes in patients with acute decompensated heart failure // *ESC Heart Fail.*— 2016.— Vol. 3 (3).— P. 168—176. doi: 10.1002/ehf2.12084.

17. Vanderpump M.P. The epidemiology of thyroid disease // Br. Med. Bull.— 2011.— Vol. 99.— P. 39—51. doi: 10.1093/bmb/ldr030.
18. Xue C., Bian L., Xie Y.S. et al. Low fT3 is associated with diminished health-related quality of life in patients with acute coronary syndrome treated with drug-eluting stent: a longitudinal observational study // Oncotarget.— 2017.— Vol. 8 (55).— P. 94580—94590. doi: 10.18632/oncotarget.21811.
19. Zimmermann M.B., Boelaert K. Iodine deficiency and thyroid disorders // Lancet Diabetes Endocrinol.— 2015.— Vol. 3 (4).— P. 286—295. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70225-6.

С.Н. Пивовар

ГУ «Национальный институт терапии имени Л.Т. Малой НАМН Украины», Харьков

Обенности течения сердечной недостаточности у больных с нетоксическим зобом: клинические аспекты

Цель работы — исследовать особенности течения сердечной недостаточности (СН) у больных с нетоксическим зобом (НЗ).

Материалы и методы. Обследованы 222 пациента с СН (с перенесенным инфарктом миокарда (ИМ)). При госпитализации осуществлялась стандартизированная оценка состояния, были определены параметры внутрисердечной гемодинамики, клинического и биохимического анализов крови, уровни гормонов щитовидной железы (ПЖ). Проводилось исследование ЩЖ.

Результаты и обсуждение. Согласно данным автоматического регрессионного анализа для НЗ следующие переменные имеют вероятную связь у больных с СН: частота повторной госпитализации на протяжении 2 лет ($R^2 = 0,381$; $p = 0,0001$), наличие синдрома низкого трийодтиронина (СНТ) ($R^2 = 0,141$; $p = 0,0001$), наличие субклинического гипотиреоза (СГ) ($R^2 = 0,139$; $p = 0,0001$), уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) ($R^2 = 0,09$; $p = 0,004$), масса тела ($R^2 = 0,052$; $p = 0,028$), количество перенесенных ИМ в анамнезе ($R^2 = 0,042$; $p = 0,049$). Наименьшая частота повторной госпитализации на протяжении 2 лет зарегистрирована у больных с СН без НЗ (15,8%), в то время как среди больных с СН на фоне НЗ данный показатель составил 50% ($\chi^2 = 27,881$, $p < 0,0001$). В группе больных с СН, протекающей на фоне НЗ, частота СНТ составила 32,1% против 10,6% среди больных без НЗ ($\chi^2 = 11,073$; $p < 0,001$). Наибольшая частота благоприятного течения СН (отсутствие повторной госпитализации) наблюдается в группе больных без НЗ и без СНТ (49,0%). В то же время при сочетании СН одновременно с НЗ и СНТ вероятность повторной госпитализации составляет 59,2% (9 из 17 больных) ($\chi^2 = 13,271$, $p = 0,005$). У больных с НЗ выявлена тенденция к большей частоте СГ (15,1%), по сравнению с таковой среди пациентов без НЗ (5,8%) ($\chi^2 = 3,759$; $p = 0,053$). Группы больных отличались по сывороточному уровню ХС ЛПВП и трийодтиронина. Так, в группе пациентов с НЗ уровень трийодтиронина, по сравнению с группой пациентов без НЗ (3,15 [1,93–3,364] против 3,40 [2,62–3,77] пмоль/л) был ниже на 7,35% ($p = 0,048$), а концентрация ХС ЛПВП (1,18 [1,06–1,18] против 1,06 [1,06–1,21] ммоль/л) — выше на 11,32% ($p = 0,016$).

Выводы. У больных с СН, протекающей на фоне НЗ, достоверно выше частота повторной госпитализации на протяжении 2 лет. Причиной неблагоприятного течения СН у пациентов с НЗ, вероятно, является большая частота СНТ. Пациенты с СН и НЗ не отличаются от больных без морфологической патологии ЩЖ по возрасту, распределению пола и параметрам внутрисердечной гемодинамики.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, нетоксический зоб, синдром низкого трийодтиронина, течение заболевания.

S.M. Pyvovar

SI «L.T. Mala National Therapy Institute of NAMS of Ukraine», Kharkiv

The features of course of heart failure in patients with non-toxic goiter: clinical aspects

Objective — to investigate the features of the course of heart failure (HF) in patients with non-toxic goiter (NG).

Materials and methods. 222 patients with HF (with myocardial infarction) were examined. During hospitalization, a standardized assessment of the condition was performed, parameters of intra-cardiac hemodynamics, clinical and biochemical blood tests, and levels of thyroid gland hormones were determined.

Results and discussion. According to the data of the automatic regression analysis for NG, the following variables have a definite linkage in patients with HF: the frequency of re-admission for 2 years ($R^2 = 0.381$; $p = 0.0001$), the presence of syndrome low T_3 (SLT) ($R^2 = 0.141$; $p = 0,0001$), the presence of subclinical hypothyroidism ($R^2 = 0,139$; $p = 0,0001$), HDL cholesterol level ($R^2 = 0,09$; $p = 0,004$), body weight ($R^2 = 0,052$; $p = 0,028$), number of migrated MI ($R^2 = 0,042$; $p = 0,049$). The lowest frequency of re-hospitalization for 2 years was registered in patients with HF without NG (15.8%), while among patients with HF in the background of NG, this figure was 50% ($\chi^2 = 27.881$; $p < 0,0001$). In the group of patients with HF, which runs on the background of NG, the frequency of SLT was 32.1% versus 10.6% among patients without NG ($\chi^2 = 11.073$; $p < 0.001$). The highest incidence of favorable HF (absence of re-hospitalization) is observed in the group of patients without NG and without SLT (49.0%). At the same time, when combined with both HF and NG and SLT, the likelihood of re-admission is 59.2% (9 out of 17 patients) ($\chi^2 = 13.271$; $p = 0.005$). In patients with NG, a tendency towards a higher incidence of subclinical hypothyroidism (15.1%) was observed, compared with that among patients without nontoxic goiter (5.8%) ($\chi^2 = 3.759$; $p = 0.053$). Groups of patients differed in serum levels

of HDL cholesterol and triiodothyronine. Thus, in the group of patients with NG, the reversion T_{3F} was lower, compared with the group of patients without NG (3.15 [1.93–3.3.64], against 3.40 [2.62–3.77] pml/l) was 7.35% ($p = 0.048$) and the higher concentration of LPHD (1.18 [1.06–1.18] versus 1.06 [1.06–1.21] mmol/l) – 11.32% ($p = 0.016$).

Conclusions. Patients with heart failure who run on a background of non-toxic goiter have a significantly higher rate of re-hospitalization for 2 years. The reason for the unfavorable course of heart failure in patients with non-toxic goiter is likely to be a higher frequency of syndrome of low T_3 . Patients with heart failure and non-toxic goiter do not differ from those without morphological pathology of the thyroid gland by age, gender distribution and parameters of intracardiac hemodynamics.

Key words: cardiac insufficiency, nontoxic goiter, syndrome of low T_3 , course of disease.

Гендерні відмінності впливу комбінованої антигіпертензивної терапії на показники артеріальної гемодинаміки, судинної жорсткості та структурно-функціонального стану серця у хворих на неускладнену артеріальну гіпертензію віком до 65 років

Фото

К.П. Лазарєва

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

Мета роботи — порівняти вплив 6-місячного (М6) лікування пацієнтів віком < 65 років з артеріальною гіпертензією (АГ) 1–2 ступеня інгібітором ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ) чи блокатором рецепторів ангіотензину II (БРА) порівняно з таким дигідропіридиновим блокатором кальцієвих каналів (БКК), за потреби — в комбінації з тiazидним діуретиком (індапамід), на показники брахіального і центрального артеріального тиску (АТ), пружно-еластичних властивостей артерій і структурно-функціонального стану серця в залежності від статі.

Матеріали та методи. У дослідження включено 157 пацієнтів (84 чоловіки і 73 жінки) у віці від 35 до 65 років (у середньому $(53,8 \pm 0,64)$ року) з неускладненою АГ I–II стадії, 1–2 ступеня. Пацієнтів методом сліпих конвертів рандомізували на дві групи. Хворим призначалась терапія на основі іАПФ (периндоприл у дозі 5–10 мг) або БРА (олмесартан 20–40 мг) — група А, або БКК (леркандипін 5–10 мг) — група Б. При недосягненні цільового офісного брахіального АТ (бАТ) ($< 140/90$ мм рт. ст.) дозу кожного із досліджуваних антигіпертензивних препаратів (АГП) збільшували до повної терапевтичної, і як наступний крок, за потреби, додавали індапамід у дозі 2,5 мг 1 раз на день. Хворим було проведено загальноклінічне обстеження, вимірювання бАТ, проведено аналіз пульсової хвилі та вимірювання каротидно-феморальної і каротидно-радіальної швидкості поширення пульсової хвилі (PWVfem., PWVrad.) за допомогою апланаційної тонометрії, доплерехокардіографію, розрахунковим методом визначено показники артеріальної жорсткості (Еа), жорсткості міокарда лівого шлуночка (Еes), шлуночково-артеріальної взаємодії (Еа/Еes).

Результати та обговорення. Завершили дослідження 137 пацієнтів (78 чоловіків і 59 жінок), у тому числі в групі А — 71, з яких 41 чоловік і 30 жінок, в групі Б — 66, у тому числі 37 чоловіків і 29 жінок. Після М6 лікування у всіх досліджуваних пацієнтів достовірно зменшились, порівняно з вихідними рівнями, брахіальний систолічний АТ (бСАТ), діастолічний АТ (бДАТ), брахіальний пульсовий АТ (бПАТ), середній брахіальний АТ (сер. бАТ), що супроводжувалось зниженням центрального систолічного АТ (цСАТ), діастолічного АТ (цДАТ), центрального пульсового АТ (цПАТ), середнього центрального АТ (сер. цАТ) та загального периферичного судинного опору (ЗПСО) ($p < 0,01$; $p < 0,001$). Незалежно від виду лікування, у жінок були досягнуті нижчі рівні бСАТ, бДАТ і сер. бАТ, ніж у чоловіків ($p < 0,05$; $p < 0,01$). Також у жінок на період М6 були виявлені і нижчі рівні показників центрального АТ, порівняно з чоловіками, однак тільки при лікуванні із застосуванням БКК. Лікування іАПФ/БРА не вплинуло на показники тиску аугментації (АР) та індексу аугментації (АІх) ані у чоловіків, ані у жінок ($p > 0,05$). Водночас, терапія на основі БКК сприяла зменшенню АР у пацієнтів обох статей та зменшенню індексу аугментації, нормалізованого за ЧСС (АІх75), — лише у жінок ($p < 0,01$) при збереженні в М6 гендерних відмінностей. За показниками PWV rad. і PWV fem. пацієнти обох статей на початок дослідження не відрізнялися, і через 6 міс ці показники однаково знижувались, незалежно від лікування і статі ($p < 0,05$ і $p < 0,01$). АГП незалежно від виду суттєво не вплинули на показники структури (товщина стінок, індекс маси міокар-

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Лазарєва Катерина Павлівна
аспірант кафедри
внутрішньої медицини № 2

6
Тел. (0
E-mail: katruilik@hotmail.com

Дані про
автора:
служба
адреса

Стаття надійшла до редакції
31 серпня 2018 р.

да лівого шлуночка (ІММ ЛШ), фракції викиду (ФВ), діастолічної функції ЛШ ані у чоловіків, ані у жінок ($p > 0,05$), за виключенням зменшення ІММ ЛШ у чоловіків на тлі лікування БКК на 9,3% ($p < 0,05$). У всіх групах після лікування зменшились Ea і Ees (усі $p < 0,01$; $p < 0,001$), але показник артеріально-шлуночкового сполучення Ea/Ees не зазнав змін (усі $p > 0,05$).

Висновки. Лікування хворих на АГ 1–2 ступеня протягом М6 за допомогою іАПФ/БРА ± індапамід або БКК ± індапамід, як чоловіків, так і жінок, привело до достовірного зниження показників брахіального і центрального АТ. Однак у жінок, незалежно від виду лікування, було досягнуто нижчих рівнів показників бАТ, ніж у чоловіків. Терапія на основі БКК, на відміну від терапії на основі іАПФ/БРА, сприяла більш вираженому зниженню показників центрального АТ у жінок, зменшенню АР у пацієнтів обох статей та зменшенню АІх75 у жінок. Крім того, М6 АГТ із застосуванням БКК ± індапамід приводила до зменшення ІММ ЛШ на 9,3%, однак лише у чоловіків, що не супроводжувалося змінами показників діастолічної функції, незалежно від виду лікування і статі.

Ключові слова:

артеріальний тиск, артеріальна гіпертензія, антигіпертензивна терапія, судинна жорсткість, структурно-функціональний стан серця.

Упродовж багатьох років первинна мета лікування пацієнтів з підвищеним артеріальним тиском (АТ), згідно з останніми європейськими рекомендаціями щодо профілактики та лікування артеріальної гіпертензії (АГ), полягає в максимальному зниженні довгострокового ризику ускладнень та смерті від серцево-судинних причин [13]. На сьогодні зв'язок покращення показників еластичності судин різного калібру із зниженням частоти серцево-судинних ускладнень при АГ і збільшенням виживання можна вважати доведеним [26, 36]. При цьому виявлено відмінності у дії як різних класів антигіпертензивних препаратів (АГП), так і окремих представників [3, 8, 22, 23] та різних комбінацій [4, 8, 22], на показники центрального АТ [3] і, як результат, на клінічні кінцеві точки. Водночас, за наявності даних щодо вікових і певних гендерних відмінностей артеріальної жорсткості і гемодинаміки [16, 30, 31, 35], дослідження впливу на ці показники, а також структурно-функціональний стан серця різних видів антигіпертензивної терапії (АГТ) залежно від одночасно від статі і віку практично відсутні.

Мета роботи – порівняти вплив 6-місячного лікування хворих на АГ 1–2 ступеня віком < 65 років інгібітором ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ) або блокаторм рецепторів ангіотензину II (БРА), за потреби – в комбінації з тіазидним діуретиком (індапамід), з впливом також 6-місячного лікування дигідропіридиновим блокаторм кальцієвих каналів (БКК), за потреби – в комбінації з тіазидним діуретиком (індапамід), на показники брахіального і центрального АТ, пружно-еластичних властивостей артерій і структурно-функціонального стану серця залежно від статі.

Матеріали та методи

У відкрите, проспективне, рандомізоване одноцентрове дослідження із сліпою оцінкою кінцевих точок були проспективно включені 157 пацієнтів (84 чоловіки і 73 жінки) у віці від 35 до 65 років (у середньому $53,8 \pm 0,64$ року) з неускладненою АГ I–II стадії (відповідно 19,1 та 80,9%), 1–2 ступеня (відповідно 56,1 та 43,9%).

Набір клінічного матеріалу проводився на базі кафедри внутрішньої медицини № 2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця в Олександрівській клінічній лікарні м. Києва в період 2012–2017 рр.

Критеріями включення у дослідження були: чоловіки та жінки віком до 65 років з есенціальною АГ I–II стадії, 1–2 ступеня, за даними офісного АТ, який вимірювали вранці; відсутність АГТ, або її нерегулярний (з інтервалом > 1 доби) прийом, або відміна за 7 днів до рандомізації; відсутність критеріїв виключення; надання інформованої згоди.

Критеріями виключення були: наявність вторинної АГ; перенесені інфаркт міокарда й інсульт; серцева недостатність II і вище функціонального класу (ФК) за NYHA; ознаки стабільної стенокардії напруги III–IV ФК; фракція викиду лівого шлуночка (ЛШ) < 50%; цукровий діабет; швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) за EPI < 60 мл/хв /1,73 м²; наявність вад серця; наявність захворювань периферичних судин; переміжна кульгавість; порушення ритму серця (постійна форма фібриляції передсердь, часта екстрасистолічна аритмія, пароксизм шлуночкової або надшлуночкової тахікардії в анамнезі, стійка синусова тахікардія; порушення атріовентрикулярної провідності або синусова брадикардія (ЧСС < 50 уд./хв), або синдром слабкості синусового вузла; будь-яка клінічна значуща

супутня патологія, неможливість відмінити попередню антигіпертензивну терапію; ожиріння (індекс маси тіла (ІМТ) $> 35 \text{ кг/м}^2$); прийом стероїдних та нестероїдних протизапальних препаратів; контрацептивів; планована вагітність; гіпер- ($> 5,5 \text{ ммоль/л}$) і гіпокаліємія ($< 3,5 \text{ ммоль/л}$).

На час рандомізації пацієнти не приймали АГП чи приймали нерегулярно. Пацієнтів виключали з дослідження у випадках відкликання інформованої згоди, втрати зв'язку з клінікою (неявкою на візит); виникнення побічних явищ, що не дозволяли продовжувати участь у спостереженні, погіршення стану пацієнта, що не було пов'язане з терапією, проте викликало необхідність в проведенні додаткових обстежень або призначенні супутніх препаратів, або в збільшенні дози стабільної терапії β -адреноблокаторів.

Після початкового обстеження (див. нижче) пацієнтів було рандомізовано методом сліпих конвертів на дві групи, в яких призначалась терапія на основі іАПФ або БРА (група А) або дигідропіридинового БКК (група Б). На час рандомізації співвідношення чоловіків і жінок було приблизно 1 : 1.

Пацієнтам групи А призначали або периндоприл («Престаріум», Servier, Франція), або олмесартан («Кардосал», Berlin-Chemie AG/Menarini Group, Німеччина) в початкових дозах, на вибір дослідника, з урахуванням офісного АТ: для периндоприла — 5 мг або 10 мг, для олмесартана — 20 мг або 40 мг. Пацієнтам групи Б призначали лерканідипін («Леркамен», Berlin-Chemie AG/Menarini Group, Німеччина) у дозі 5 або 10 мг 1 раз на добу. Перший прийом призначеного на початку дослідження АГП відбувався безпосередньо в кабінеті лікаря-дослідника. Протягом перших 2 міс візити для оцінки антигіпертензивної ефективності і переносимості АГТ проводились 1 раз на 2 тиж, потім кожні 2 міс до 6 міс. Метою лікування було досягнення цільового офісного брахіального АТ (БАТ) за рекомендаціями Європейського товариства кардіологів [21] ($< 140/90 \text{ мм рт. ст.}$), для чого, за необхідності, дозу кожного з досліджуваних АГП збільшували до повної терапевтичної, і як наступний крок, за потреби, пацієнтам обох груп А і Б додавали індапамід («Іпамід», Київський вітамінний завод, Україна, чи «Індопрес» Борщагівський ХФЗ, Україна) у дозі 2,5 мг 1 раз на день.

Пацієнтам, яким до включення в дослідження було призначено β -адреноблокатори задля лікування можливої стабільної стенокардії I–II ФК, тахікардії і екстрасистолії, цю терапію залишали без змін. Таких було 12 (7,6% *per protocol*). Якщо до включення в дослідження пацієнти отримували

статини й аспірин, їх прийом продовжували, а якщо ні, призначали на початку лікування, за наявності показань і відсутності протипоказань [21].

З кожним пацієнтом на кожному візиті проводили розмову щодо здорового способу життя, харчування і шкідливих звичок.

Пацієнтам проводили загально-клінічні дослідження, рутинні лабораторні клінічні і біохімічні дослідження, вимірювання офісного БАТ за допомогою механічного тонометра Microlife BP AG1-30, дуплексне сканування екстракраніальних відділів брахіоцефальних судин на апараті LOGIQ 400 PRO series із визначенням товщини комплексу «інтима—медіа», апланаційну тонометрію за допомогою приладу Sphygmo Cor компанії AtCor Medical (Australia), доплерехокардіографію системою ультразвукової діагностики виробництва Hitachi ALOKA Medical.

Аналіз пульсової хвилі виконували за методикою апланаційної тонометрії [14], безпосередньо перед проведенням якої визначали офісний БАТ згідно рекомендацій Європейського товариства гіпертензії (2013) [21]. Пульсовий АТ (ПАТ) визначали як різницю систолічного і діастолічного АТ. Середній АТ розраховували за формулою ПАТ : 3 + ДАТ.

Визначення показника АТ проводили з дотриманням стандартних умов: при кімнатній температурі, в освітленій кімнаті, після 15 хв відпочинку сидячи, без впливу нікотину та кофеїну за 2–3 год до дослідження. За даними аналізу пульсової хвилі визначали центральний систолічний, діастолічний, пульсовий, середній АТ (відповідно, цСАТ, цДАТ, цПАТ, сер. цАТ), тиск аугментації (АР), індекс аугментації (АІх), індекс аугментації, нормалізований для частоти пульсу 75 уд./хв (АІх75) та вимірювали каротидно-радіальну (PWVrad.) і каротидно-феморальну (PWVfem.) швидкість поширення пульсової хвилі. Розрахунок часу руху пульсової хвилі забезпечувався одночасною реєстрацією електрокардіограми. ЧСС і середній АТ визначали за даними аналізу пульсової хвилі. Результат дослідження вважали прийнятним за величини операторського індексу понад 90%.

Допплерехокардіографію (ЕхоКГ) виконували за загальноприйнятою методикою відповідно до рекомендацій Американського ехокардіографічного товариства [19]. Оцінювали показники морфофункціонального стану серця, зокрема кінцево-діастолічний розмір (КДР) і кінцево-діастолічний розмір об'єму (КДО), кінцево-систолічний об'єм (КСО) за Simpson, ударний об'єм (УО), фракцію викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ), товщину міжшлуночкової перетинки

(ТМШП) і товщину задньої стінки ЛШ (ТЗС ЛШ), об'єм лівого передсердя, індекс об'єму лівого передсердя (ІО ЛП).

Індекс відносної товщини стінок ЛШ (ВТС) обчислювали за формулою: $VTC = (ТМШП + ТЗС) / КДР$. Масу міокарда ЛШ (ММ ЛШ) визначали за формулою PennConvention [11]. Індекс ММ ЛШ (ІММ ЛШ) визначали як співвідношення ММ ЛШ і площі поверхні тіла за формулою D. Dubois. Гіпертрофію лівого шлуночка (ГЛШ) діагностували при значеннях індексу маси міокарда лівого шлуночка (ІММ ЛШ) ≥ 115 г/м² для чоловіків і ≥ 95 г/м² для жінок [21].

Для оцінки діастолічної функції ЛШ у всіх хворих вивчали показники трансмітрального кровотоку методом імпульсної доплерокардіографії за стандартною методикою [21]: Е — максимальна швидкість раннього діастолічного наповнення ЛШ, А — максимальна швидкість потоку періоду пізнього наповнення, Е/А — відношення між амплітудами хвиль Е та А, DT — час уповільнення кровотоку в ранню фазу діастолі, IVRT — час ізвольомічного розслаблення ЛШ. Методом тканинної доплерографії вимірювали швидкість транстрикуспідальної регургітації (ШТР), максимальні швидкості діастолічних хвиль по руху септальної і латеральної частин кільця мітрального клапана (e' септ. і e' лат.), розраховували відношення максимальної швидкості раннього діастолічного наповнення ЛШ (Е) до середньої величини e' септ. і e' лат. руху мітрального кільця (Е/e'). За рекомендаціями Європейської асоціації з візуалізації серцево-судинної системи 2015 р. [12], Американського товариства ехокардіографії з визначення діастолічної дисфункції [19] ЛШ (ІО ЛП ≥ 34 мл/м², e' перетинка ≤ 8 см/с, e' латеральна ≤ 10 см/с), пацієнтів розподіляли на три стадії відповідно до показників: I стадія — Е/А $< 0,8$; DT > 200 мс; Е/e' < 9 ; II стадія — Е/А $0,8-1,5$; DT $160-200$ мс; Е/e' $9-12$; III стадія — Е/А > 2 ; DT < 160 мс; Е/e' > 12 [12]. Загальний периферичний судинний опір (ЗПСО) розраховували як $ZPCO = САТ / \text{серцевий викид}$. Визначали артеріальний еластанс (Еа) як інтегральний показник артеріальної жорсткості і кінцево-систоличний еластанс (Еес) як показник жорсткості міокарда ЛШ у період систоли. Еа розраховували за формулою: $Ea = КСТ / УО$, де КСТ — кінцево-систоличний тиск у ЛШ, УО — ударний об'єм. У свою чергу, КСТ розраховувався як $КСТ = САТ \cdot 0,9$, де САТ — систолічний АТ. Тому в результаті для підрахунку Еа ми використали формулу $Ea = САТ \cdot 0,9 / УО$. Еес розраховували за формулою $Ees = САТ \cdot 0,9 / (КСО - V_0)$, де

КСО — кінцево-систоличний об'єм ЛШ, V_0 — умовна точка перетину похилої Еес із віссю Х (припускали, що $V_0 \approx 0$). Для оцінки серцево-судинного сполучення ми використали формулу $ССС = Ea / Ees$ [5, 7, 18].

Концентрацію загального холестерину (ЗХ), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) та тригліцеридів (ТГ) у сироватці крові досліджували на автоаналізаторі Sorona (LKB, Швеція) з використанням ферментативних наборів фірми Boehringer Mannheim (Німеччина) та подальшим визначенням концентрації ХС ЛПВЩ за формулою W.T. Friedewald.

Швидкість клубочкової фільтрації визначали розрахунковим методом за формулою СКД-ЕРІ, затвердженою Рекомендаціями KDIGO (2013) [17].

Усі перераховані вище клінічні та функціонально-діагностичні обстеження проводили на початку дослідження (M0) та в кінці періоду лікування (M6) *per protocol*.

Кінцевими точками дослідження, які визначали через 6 міс, були офісний бСАТ, цСАТ, цПАТ, АР, АІх75, D PWV fem., ІО ЛП, ІММ ЛШ, Е/e'.

Статистичний аналіз проводили за допомогою програми IBM SPSS Statistics 19. Усі значення подано у вигляді $M \pm m$, де М — середнє значення показника, m — стандартна похибка середньої величини. При проведенні статистичного аналізу використовували критерії Стьюдента, непараметричні критерії для незалежних вибірок та кореляційний аналіз за Спірменом. Для порівняння категорійних змінних використовували χ^2 тест. Статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$.

Результати та обговорення

Закінчили дослідження 137 пацієнтів (78 чоловіків і 59 жінок), у тому числі в групі А — 71, з яких 41 чоловік і 30 жінок, у групі Б — 66, у тому числі 37 чоловіків і 29 жінок. За період проведення дослідження 20 (12,7%) пацієнтів вибули, з них через втрату зв'язку з дослідником — 15 (9,5%), унаслідок розвитку побічних ефектів — 5 (3,75%). У групі пацієнтів А виник кашель у 2 пацієнтів, групі Б — набряки нижніх кінцівок у 2 і почервоніння обличчя — у 1 пацієнта.

У табл. 1 наведено клініко-демографічну характеристику пацієнтів двох груп (дані *per protocol*) на час залучення в дослідження, згідно з якою групи були порівнянні ($p > 0,005$), зокрема за факторами, що впливають на рівень цАТ, такими як вік, зріст і куріння в осіб однієї статі різних груп, бСАТ, ЧСС [16, 36].

Як видно з табл. 1, середній рівень офісного бСАТ у пацієнтів чотирьох груп відповідав критеріям включення, більшість хворих мали АГ

Таблиця 1. Клінічна характеристика груп хворих (M ± m)

Показник	Група А (n = 71)		Група Б (n = 66)	
	Чоловіки	Жінки	Чоловіки	Жінки
Кількість, n	41	30	37	29
Вік, роки	51,05 ± 1,11	54,8 ± 1,10	54,7 ± 0,95	55,7 ± 1,20
Вперше діагностована АГ, n (%)	19 (46,3)	15 (50,0)	17 (45,9)	13 (59,1)
Тривалість АГ, роки	9,95 ± 1,56	8,38 ± 0,70	9,7 ± 0,94	7,89 ± 0,66
Стадія АГ:				
I, n (%)	8 (19,5)	6 (20,0)	7 (18,9)	4 (13,8)
II, n (%)	33 (80,5)	24 (80,0)	30 (81,1)	25 (86,2)
Ступінь АГ:				
1, n (%)	26 (63,4)	20 (66,7)	20 (54,1)	17 (58,6)
2, n (%)	15 (36,6)	10 (33,3)	17 (45,9)	12 (41,4)
Стабільна стенокардія напруження I—II ФК, n (%)	5 (12,1)	2 (6,7)	4 (10,8)	1 (3,4)
Куріння, n (%)	9 (22,0)	0*	13 (35,1)	3 (10,3)*
ІМТ, кг/м ²	31,0 ± 0,69	30,1 ± 0,82	31,42 ± 0,78	29,8 ± 0,79
ІМТ > 25, n (%)	36 (87,8)	27 (90,0)	36 (97,3)	24 (82,8)
Зріст, см	175,8 ± 0,91	167,0 ± 0,84***	176,2 ± 1,10	163,7 ± 0,97***
бСАТ, мм рт. ст.	154,8 ± 1,93	151,1 ± 1,33	156,5 ± 1,88	152,8 ± 2,54
ЧСС, уд./хв	71,07 ± 1,57	70,3 ± 1,95	68,8 ± 1,43	72,0 ± 1,76
Комплекс «інтима—медіа», см	1,04 ± 0,03	0,93 ± 0,02	1,03 ± 0,02	0,92 ± 0,02
ЗХ, ммоль/л	5,7 ± 0,20	6,26 ± 0,24	6,18 ± 0,17	5,93 ± 0,19
ХС ЛПНЦ, ммоль/л	3,42 ± 0,20	3,82 ± 0,21	3,45 ± 0,15	3,51 ± 0,15
Глюкоза, ммоль/л	4,9 ± 0,11	5,24 ± 0,11	5,0 ± 0,01	5,07 ± 0,15
Креатинін, ммоль/л	81,5 ± 1,65	72,2 ± 1,96**	80,5 ± 2,13	77,9 ± 2,86
ШКФ, мл/хв/1,73 м ²	95,4 ± 1,43	81,3 ± 1,24***	94,3 ± 1,21	73,4 ± 1,23***

Примітка. *p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,01 — статистична значущість відмінностей показників у чоловіків порівняно з жінками (M0).

1 ступеня і II стадії, що асоціювалася з надмірною масою тіла. Значна частина пацієнтів (46,3%, 50,0%; 45,9%, 59,1%) мали вперше виявлену АГ, без суттєвих відмінностей частоти в обох групах (p > 0,05). Ті, що раніше лікувались, найчастіше приймали іАПФ (табл. 2).

Схему лікування пацієнтів обох груп під час дослідження наведено в табл. 2. Як видно з її даних, більшість пацієнтів отримували комбіновану терапію з використанням індапаміду, і частота такої в обох групах суттєво не відрізнялась (p > 0,05), як і частота прийому β-блокаторів (p > 0,05).

Таблиця 2. Антигіпертензивні препарати, що використовувались в обстежених пацієнтів, n (%)

Показник	Група А (n = 71)		Група Б (n = 66)	
	Чоловіки	Жінки	Чоловіки	Жінки
Кількість, n	41	30	37	29
Попереднє, в т.ч.:				
іАПФ/БРА	14 (34,1)	9 (30,0)	10 (27,0)	6 (20,7)
БКК	7 (17,1)	4 (13,3)	3 (8,1)	2 (6,9)
тіазиди	4 (9,8)	2 (6,7)	3 (8,1)	1 (3,4)
β-АБ	4 (9,8)	3 (10,0)	4 (10,8)	1 (3,4)
На кінець дослідження (M6):				
– периндоприл, в т.ч. у дозі 10 мг	22 (53,6)	15 (50,0)	0	0
– олмесартан в т.ч. у дозі 20 мг	18 (43,9)	12 (40,0)	0	0
– олмесартан в т.ч. у дозі 40 мг	19 (46,3)	15 (50,0)	0	0
– леркандипін в т.ч. у дозі 10 мг	5 (12,2)	2 (6,7)	0	0
– леркандипін в т.ч. у дозі 20 мг	16 (39,0)	11 (36,6)	0	0
– леркандипін в т.ч. у дозі 40 мг	0	0	37 (100)	29 (100)
індапамід	0	0	35 (94,6)	26 (89,7)
β-блокатори*	23 (56,1)	14 (46,7)	26 (70,3)	20 (69,0)
статини, n (%)	5 (12,2)	2 (6,7)	4 (10,8)	3 (10,3)
аспірин, n (%)	24 (58,5)	14 (46,7)	19 (51,4)	8 (27,6)
	15 (36,6)	8 (26,7)	28 (75,7)	20 (69,0)

Примітка. Статистична значущість відмінностей частоти використання різних препаратів між хворими обох груп та чоловіками і жінками — p > 0,05; * — препарат використовувався в дозі ≤ 50 від повної.

Які одиниці мг чи %

Як впливає з даних табл. 3, чоловіки і жінки груп А і Б були порівнянними за вихідними рівнями (M0) всіх показників офісного БАТ, а також цАТ (усі $p > 0,05$). Показники пульсової хвилі AP, AIx, AIx75, були достовірно вищі у жінок в двох групах, ніж чоловіків ($p < 0,05$; $p < 0,01$) при відсутності відмінностей у осіб однієї статі груп А і Б. Це може бути частково пов'язане із зростом, жінки достовірно нижчі ($p < 0,001$) та з тим, що жінки мають більш жорсткі по своїй структурі судини дрібного калібру, які збільшують швидкість пульсової хвилі, що призводить до більш раннього повернення відображеної артеріальної хвилі [30].

Після 6-місячного лікування у всіх досліджуваних пацієнтів достовірно зменшилися, порівняно з вихідними рівнями, бСАТ, бДАТ, бПАТ, сер. БАТ, що супроводжувалось зниженням цСАТ, цДАТ, цПАТ, сер.ЦАТ, ЗПСО (табл. 3, $p < 0,01$; $p < 0,001$).

Незалежно від виду лікування, у жінок був досягнутий нижчий рівень бСАТ, бДАТ і сер. БАТ, ніж чоловіків ($p < 0,05$; $p < 0,01$), тоді як нижчі рівні показників центрального АТ на період М6 визначені у жінок, порівняно з чоловіками, лише при лікуванні на основі БКК. Так, цСАТ став нижчий на $(-24,4 \pm 2,11)$ мм рт. ст. ($p < 0,01$), цПАТ — на $(12,8 \pm 1,78)$ мм рт. ст. ($p < 0,05$) і сер. АТ — на $(15,6 \pm 1,42)$ мм рт. ст. ($p < 0,05$). Водночас досягнуті в результаті різного лікування рівні БАТ і цАТ у пацієнтів однієї статі не відрізнялися ($p > 0,05$). У дослідженні, проведеному Т. Morgan [25], найнижчі рівні цСАТ, цДАТ, цПАТ були досягнуті на тлі лікування БКК і діуретика, у порівнянні з іАПФ і β -адреноблокаторами.

У результаті лікування офісний БАТ $< 140/90$ мм рт. ст., як «мінімальна» терапевтична мета, був досягнутий в групі А у 26 (86,7%) жінок і у 28 (68,3%) чоловіків ($p < 0,05$), а в групі Б відповідно 23 (75,8%) і 25 (67,5%) ($p > 0,05$). Наші результати в групі А співпадають з даними епідеміологічних досліджень в Україні, в яких жінки малий кращий контроль АТ, ніж чоловіки [1]. Однак в дослідженні, проведеному Г.Д. Радченко [2], навпаки, кращий контроль мали чоловіки, незважаючи на кращу прихильність до лікування жінок.

При порівняльному аналізі впливу терапії на показники пульсової хвилі пацієнтів з АГ (див. табл. 3) лікування іАПФ / БРА не вплинуло на показники AP і AIx ані у чоловіків, ані у жінок ($p > 0,05$). Водночас, терапія на основі БКК сприяла зменшенню AP у пацієнтів обох статей, а AIx75 — лише у жінок ($p < 0,01$) при збереженні в М6 гендерних відмінностей.

За показниками PWV rad. і PWV fem. пацієнти обох статей на початок дослідження не відрізнялися, і через 6 міс вони однаково знижувалися, незалежно від лікування і статі ($p < 0,05$ і $p < 0,01$).

За даними одного з досліджень, у пацієнтів у віці (68 ± 6) років саме лерканідипін, у порівнянні з периндоприлом, атенололом і бендрофлуазидом, значуще зменшував AP, AIx [22]. Однак за даними цього дослідження, жоден із зазначених препаратів не знижував PWV, що можливо, було пов'язано з нетривалим періодом спостереження — 10 тиж. Є дані, що олмесартан знижував PWV на 1,84 м/с у пацієнтів віком $(48,3 \pm 9,69)$ року [23]. Перевагу впливу БКК амлодипіну на показники артеріальної жорсткості — цАТ, AIx і PWV перед інгібіторами РАС у пацієнтів з АГ відзначили також В. Dahlof, А. Deary [9, 10, 29], але порівняльна оцінка ефективності цих двох видів лікування на показники брахіального і центрального АТ і пульсової хвилі з урахуванням віку і статі раніше не проводилась.

Відомо, що не тільки цСАТ, а й AIx і PWV fem., є незалежними предикторами серцево-судинних «подій» у пацієнтів з АГ [20, 29, 34, 35], тому переваги впливу на ці показники одного виду антигіпертензивного лікування перед іншим є клінічно значущими. AP і AIx залежать від середнього АТ і ЧСС [28, 31, 33], тому їх більш виражене зниження в групі БКК \pm індапамід може бути пов'язаним як з більш вираженим, ніж у групі порівняння, зниженням середніх БАТ і цАТ, так і збільшенням ЧСС у жінок в середньому на $(2,5 \pm 0,93)$ уд./хв ($p < 0,05$) при її незміненному рівні в кінці періоду спостереження в групі іАПФ/БРА \pm індапамід.

Слід зазначити, що кращий антигіпертензивний ефект БКК у жінок, ніж чоловіків, щодо цАТ не був пов'язаний із суттєвим збільшенням ЧСС у кінці спостереження (на 9,7%; $p < 0,05$, табл. 4), оскільки значущі кореляції ЧСС із показниками цСАТ ($r = 0,217$); AP ($r = -0,232$) були відсутні ($p > 0,05$). Так само були відсутні кореляції між ДЧСС у жінок групи Б з ДцСАТ ($r = -0,195$) і ДАР ($r = 0,236$) ($p > 0,05$).

Як впливає з даних табл. 4, жінки мали менші, ніж чоловіки, рівні КДО, КСО і УО серця ($p < 0,05$; $p < 0,01$) за відсутності, однак, відмінності в середніх величинах ІММ ЛШ ($p > 0,05$). АГП незалежно від виду суттєво не вплинули на показники структури (товщина стінок, ІММ ЛШ), ФВ, діастолічної функції ЛШ (Е, А, Е/А, ДТ, е', Е/е', ІО ЛП) ані у чоловіків, ані у жінок ($p > 0,05$), за виключенням зменшення ІММ ЛШ у чоловіків на тлі лікування БКК на 9,3% ($p < 0,05$). Відсутність суттєвого ефекту,

Таблиця 3. Динаміка показників офісного БАТ і пульсової хвилі (M ± m) у пацієнтів двох груп

Показник	Група А (n = 71)						Група Б (n = 66)					
	Чоловіки n = 41		Жінки n = 30		Чоловіки n = 37		Жінки n = 29		Чоловіки n = 37		Жінки n = 29	
	МО	М6	МО	М6	МО	М6	МО	М6	МО	М6	МО	М6
БАТ, мм рт. ст.	154,8 ± 1,93	129,3 ± 1,43***	151,1 ± 1,33	124,5 ± 2,0***#	156,5 ± 1,88	124,5 ± 2,0***#	152,8 ± 2,54	129,6 ± 1,42***	156,5 ± 1,88	124,5 ± 2,0***#	152,8 ± 2,54	121,6 ± 2,43***##
бДАТ, мм рт. ст.	94,8 ± 1,47	83,6 ± 0,92***	92,3 ± 1,51	79,8 ± 1,35***#	96,9 ± 1,44	79,8 ± 1,35***#	92,6 ± 1,35	83,5 ± 1,06***	96,9 ± 1,44	79,8 ± 1,35***#	92,6 ± 1,35	79,8 ± 1,56***#
бПАТ, мм рт. ст.	60,2 ± 1,61	45,7 ± 1,17***	58,6 ± 1,90	44,7 ± 1,57***	59,6 ± 2,13	44,7 ± 1,57***	59,6 ± 2,42	46,0 ± 1,0***	59,6 ± 2,13	44,7 ± 1,57***	59,6 ± 2,42	41,8 ± 1,32***#
цСАТ, мм рт. ст.	138,5 ± 1,51	122,6 ± 1,36***	138,8 ± 1,48	118,8 ± 2,05***	142,1 ± 2,0	118,8 ± 2,05***	139,7 ± 2,04	122,7 ± 1,36***	142,1 ± 2,0	118,8 ± 2,05***	139,7 ± 2,04	115,3 ± 2,43***##
ДцСАТ, мм рт. ст.	—	-15,9 ± 2,08	—	-19,4 ± 2,75	—	-19,4 ± 2,75	—	-19,3 ± 2,03	—	-19,4 ± 2,75	—	-24,4 ± 2,11##
цДАТ, мм рт. ст.	94,3 ± 1,31	82,8 ± 1,22***	90,5 ± 1,60	80,4 ± 1,45***	96,8 ± 1,41	80,4 ± 1,45***	91,3 ± 1,38	83,1 ± 0,96***	96,8 ± 1,41	80,4 ± 1,45***	91,3 ± 1,38	80,1 ± 1,78***
цПАТ, мм рт. ст.	44,2 ± 1,34	40,0 ± 1,37*	47,9 ± 1,75	38,4 ± 1,32***	44,6 ± 1,95	38,4 ± 1,32***	48,1 ± 1,76	39,6 ± 0,95***	44,6 ± 1,95	38,4 ± 1,32***	48,1 ± 1,76	35,3 ± 1,59***#
Сер. БАТ, мм рт. ст.	114,8 ± 1,45	98,8 ± 0,96***	111,8 ± 1,19	94,7 ± 1,41***#	116,8 ± 1,25	94,7 ± 1,41***#	112,6 ± 1,45	98,8 ± 1,09***	116,8 ± 1,25	94,7 ± 1,41***#	112,6 ± 1,45	93,7 ± 1,97***#
Сер. цАТ, мм рт. ст.	109,0 ± 1,23	96,0 ± 1,09***	106,6 ± 1,3	93,3 ± 1,56***	111,9 ± 1,38	93,3 ± 1,56***	107,4 ± 1,42	96,3 ± 1,01***	111,9 ± 1,38	93,3 ± 1,56***	107,4 ± 1,42	91,8 ± 1,87***#
ЗПСО, дин · см ⁻⁵	1910,0 ± 6,0	1697,2 ± 5,4***	2069,8 ± 8,8 ^{ooo}	1894,7 ± 8,3***##	2065,8 ± 8,2	1894,7 ± 8,3***##	2057,5 ± 6,3	1731,0 ± 7,8***	2065,8 ± 8,2	1894,7 ± 8,3***##	2057,5 ± 6,3	1713,2 ± 5,1***
ЧСС, уд./хв	71,07 ± 1,57	71,6 ± 1,37	70,3 ± 1,95	70,4 ± 1,46	68,8 ± 1,43	70,4 ± 1,46	72,0 ± 1,76	70,6 ± 1,28	68,8 ± 1,43	70,4 ± 1,46	72,0 ± 1,76	74,4 ± 1,46*
АР, мм рт. ст.	9,95 ± 0,80	8,35 ± 0,58#	12,86 ± 1,04 ^o	10,9 ± 0,91	11,5 ± 0,78	10,9 ± 0,91	14,2 ± 0,98 ^o	9,5 ± 0,64*	11,5 ± 0,78	10,9 ± 0,91	14,2 ± 0,98 ^o	10,5 ± 0,69**
Аіх, %	24,02 ± 1,79	20,7 ± 1,44##	31,3 ± 1,81 ^{oo}	27,5 ± 1,67	26,0 ± 1,4	27,5 ± 1,67	32,6 ± 1,31 ^{oo}	22,8 ± 1,25##	26,0 ± 1,4	27,5 ± 1,67	32,6 ± 1,31 ^{oo}	27,5 ± 1,16**
Аіх75, %	22,2 ± 1,45	18,9 ± 1,19##	28,6 ± 1,53 ^{oo}	25,0 ± 1,52	23,1 ± 1,55	25,0 ± 1,52	30,45 ± 1,17 ^{oo}	20,3 ± 1,24##	23,1 ± 1,55	25,0 ± 1,52	30,45 ± 1,17 ^{oo}	25,3 ± 1,03***
PWV rad, м/с	9,7 ± 0,37	8,7 ± 0,22*	9,6 ± 0,34	8,7 ± 0,29*	9,5 ± 0,29	8,7 ± 0,29*	9,6 ± 0,29	8,5 ± 0,21**	9,5 ± 0,29	8,7 ± 0,29*	9,6 ± 0,29	8,4 ± 0,33**
D PWV rad., м/с	—	-0,74 ± 0,51	—	-0,96 ± 0,66	—	-0,96 ± 0,66	—	-1,0 ± 0,55	—	-0,96 ± 0,66	—	-1,22 ± 0,51
PWV fem., м/с	10,6 ± 0,40	9,54 ± 0,21*	10,9 ± 0,46	9,5 ± 0,25**	10,6 ± 0,26	9,5 ± 0,25**	11,0 ± 0,45	9,7 ± 0,21**	10,6 ± 0,26	9,5 ± 0,25**	11,0 ± 0,45	9,9 ± 0,24*
D PWV fem., м/с	—	-1,0 ± 0,60	—	-1,37 ± 0,79	—	-1,37 ± 0,79	—	-0,91 ± 0,64	—	-1,37 ± 0,79	—	-1,1 ± 0,56

Примітка. Статистично значуща різниця щодо значення до лікування: * p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001; статистично значуща різниця щодо значення показника у групі жінок у порівнянні з чоловіками до лікування: ^o p < 0,05; ^{oo} p < 0,01; ^{ooo} p < 0,001; статистично значуща різниця щодо значення показника у групі жінок в порівнянні з чоловіками після лікування: # p < 0,05; ## p < 0,01; ### p < 0,001. Так само в табл. 4.

Таблиця 4. Динаміка доплерографічних показників структурно-функціонального стану серця й артеріально-шлуночнової взаємодії (М ± m) у пацієнтів різної статі

Показник	Група А (n = 71)						Група Б (n = 66)					
	Чоловіки n = 41		Жінки n = 30		Жінки n = 37		Чоловіки n = 29		Жінки n = 29		Чоловіки n = 29	
	МО	М6	МО	М6	МО	М6	МО	М6	МО	М6	МО	М6
КДО, мл	113,7 ± 3,24	110,2 ± 2,76°	102,2 ± 2,76°	110,2 ± 3,15	96,3 ± 2,91##	112,0 ± 4,11	100,2 ± 3,02°	112,0 ± 4,16	100,2 ± 3,02°	112,0 ± 4,16	97,4 ± 2,91	97,4 ± 2,91
КСО, мл	42,8 ± 1,62	41,6 ± 1,61	37,7 ± 1,26°	41,6 ± 1,61	36,8 ± 1,46#	42,5 ± 2,09	37,3 ± 1,32°	43,1 ± 2,11	37,3 ± 1,32°	43,1 ± 2,11	37,0 ± 1,36	37,0 ± 1,36
УО, мл	70,2 ± 2,19	68,6 ± 2,03	64,5 ± 1,98°	68,6 ± 2,03	59,6 ± 1,94#	69,5 ± 2,40	62,8 ± 1,95°	68,9 ± 2,81	62,8 ± 1,95°	68,9 ± 2,81	60,7 ± 1,94	60,7 ± 1,94
ФВ, %	60,8 ± 0,81	61,4 ± 0,73	61,5 ± 0,82	61,4 ± 0,73	61,1 ± 0,82	61,9 ± 0,69	62,0 ± 0,55	62,2 ± 0,68	62,0 ± 0,55	62,2 ± 0,68	62,5 ± 0,51	62,5 ± 0,51
ТС МШП, см	1,23 ± 0,02	1,21 ± 0,02	1,16 ± 0,02°	1,21 ± 0,02	1,15 ± 0,03#	1,25 ± 0,01	1,17 ± 0,02°	1,22 ± 0,02	1,17 ± 0,02°	1,22 ± 0,02	1,20 ± 0,02	1,20 ± 0,02
ТС ЗС, см	1,16 ± 0,02	1,14 ± 0,02	1,12 ± 0,02	1,14 ± 0,02	1,09 ± 0,02	1,15 ± 0,02	1,09 ± 0,02	1,13 ± 0,02	1,09 ± 0,02	1,13 ± 0,02	1,06 ± 0,02	1,06 ± 0,02
ІММ ЛШ, г/м ²	113,3 ± 4,52	106,6 ± 3,91	105,0 ± 4,7	106,6 ± 3,91	101,6 ± 4,93	115,5 ± 3,01	111,6 ± 5,75	107,4 ± 2,84*	111,6 ± 5,75	107,4 ± 2,84*	102,3 ± 4,68	102,3 ± 4,68
Відносна товщина стінки, у.о.	0,47 ± 0,01	0,47 ± 0,01	0,48 ± 0,01	0,47 ± 0,01	0,47 ± 0,01	0,46 ± 0,01	0,46 ± 0,01	0,46 ± 0,01	0,46 ± 0,01	0,46 ± 0,01	0,46 ± 0,01	0,46 ± 0,01
Індекс об'єму ЛП, мл/м ²	26,9 ± 1,18	24,3 ± 1,09	26,0 ± 1,32	24,3 ± 1,09	24,4 ± 1,07	27,0 ± 1,08	27,5 ± 1,13	25,1 ± 1,02	27,5 ± 1,13	25,1 ± 1,02	25,4 ± 0,93	25,4 ± 0,93
Е/А	0,81 ± 0,04	0,80 ± 0,03	0,88 ± 0,04	0,80 ± 0,03	0,89 ± 0,03	0,83 ± 0,03	0,87 ± 0,04	0,87 ± 0,02	0,87 ± 0,04	0,87 ± 0,02	0,88 ± 0,04	0,88 ± 0,04
DT, м/с	223,9 ± 9,92	231,5 ± 9,29	216,03 ± 8,28	231,5 ± 9,29	213,2 ± 7,26	235,3 ± 8,79	216,2 ± 8,68	226,0 ± 7,35	216,2 ± 8,68	226,0 ± 7,35	214,8 ± 10,05	214,8 ± 10,05
IVRT, м/с	104,6 ± 1,69	104,4 ± 2,02	106,4 ± 2,09	104,4 ± 2,02	105,7 ± 2,23	107,9 ± 2,33	109,1 ± 4,71	106,2 ± 2,49	109,1 ± 4,71	106,2 ± 2,49	100,2 ± 2,14	100,2 ± 2,14
ШТР, см/с	229,7 ± 9,09	214,9 ± 7,68	193,6 ± 8,43	214,9 ± 7,68	180,5 ± 6,97	230,4 ± 8,17	221,1 ± 10,0	214,8 ± 8,83	221,1 ± 10,0	214,8 ± 8,83	208,0 ± 9,5	208,0 ± 9,5
е' септальна, см/с	8,3 ± 0,38	8,05 ± 0,28	8,7 ± 0,39	8,05 ± 0,28	8,2 ± 0,30	8,28 ± 0,37	7,76 ± 0,35	7,58 ± 0,18	7,76 ± 0,35	7,58 ± 0,18	7,29 ± 0,21	7,29 ± 0,21
е' латеральна, см/с	8,42 ± 0,22	8,46 ± 0,18	8,8 ± 0,30	8,46 ± 0,18	8,2 ± 0,20	8,29 ± 0,24	8,88 ± 0,27	8,37 ± 0,16	8,88 ± 0,27	8,37 ± 0,16	8,87 ± 0,22	8,87 ± 0,22
Е/е'	7,23 ± 0,34	7,09 ± 0,25	7,08 ± 0,37	7,09 ± 0,25	7,4 ± 0,34	7,47 ± 0,27	7,21 ± 0,32	7,84 ± 0,27	7,21 ± 0,32	7,84 ± 0,27	7,28 ± 0,36	7,28 ± 0,36
Еа, мл рт. ст./мл	2,03 ± 0,06	1,76 ± 0,05** #	2,17 ± 0,08	1,76 ± 0,05** #	1,94 ± 0,07*	2,11 ± 0,07	2,25 ± 0,08	1,77 ± 0,05***	2,25 ± 0,08	1,77 ± 0,05***	1,86 ± 0,06***	1,86 ± 0,06***
Еес, мл рт. ст./мл	3,44 ± 0,13	2,97 ± 0,11**	3,72 ± 0,13	2,97 ± 0,11**	3,22 ± 0,17**	3,59 ± 0,18	3,82 ± 0,16	2,91 ± 0,16***	3,82 ± 0,16	2,91 ± 0,16***	3,10 ± 0,13***	3,10 ± 0,13***
Еа/Еес	0,61 ± 0,02	0,61 ± 0,02	0,59 ± 0,02	0,61 ± 0,02	0,63 ± 0,02	0,61 ± 0,02	0,59 ± 0,02	0,63 ± 0,03	0,59 ± 0,02	0,63 ± 0,03	0,61 ± 0,02	0,61 ± 0,02

можливо, була пов'язана з відносно недовгим терміном лікування (6 міс) і відсутністю серйозних вихідних відхилень показників. Гіпертрофія ЛШ за показником ІММ ЛШ у групі А спостерігалась у 16 (39,0%) чоловіків і 26 (87,7%) жінок, у групі Б — 17 (46,0%) чоловіків і 20 (69,0%) жінок ($p > 0,05$). Ознаки діастолічної дисфункції, за даними тканинної доплерографії, згідно рекомендацій Європейської асоціації з візуалізації серцево-судинної системи [12] та Американського товариства ехокардіографії [19] з визначення діастолічної функції ЛШ, мали місце у невеликої кількості пацієнтів — 7 (5,1%). За критеріями даних рекомендацій, ознак підвищення тиску в лівому передсерді — ІО ЛП ≥ 34 ; e' перетинка ≤ 8 см/с; e' латеральна ≤ 10 см/с; $E/A > 2$; $DT < 160$ мс; $E/e' > 12$ (ІІІ стадія) не було.

Що стосується показників Ea і Ees , то зниження артеріальної жорсткості супроводжувалося зниженням кінцевосистолічної жорсткості незалежно від характеру АГП і статі (усі $p < 0,01$; $p < 0,001$), так що показник артеріально-шлуночкового сполучення Ea/Ees не зазнав змін (див. табл. 4).

Інтерес становлять причини, з яких режим терапії БКК \pm індапамід виявився істотно ефективніше, ніж іАПФ/БРА \pm індапамід, щодо впливу на кінцеві точки (офісний бСАТ, цСАТ, цПАТ, АР, $AIx75$, $DPWVfem.$, ІО ЛП, ІММ ЛШ, E/e') насамперед у жінок, у яких їхні вихідні рівні були вищими за такі у чоловіків, в умовах відсутності подібних досліджень з урахуванням віку і статі. За відсутності різниці у зменшенні PWV , імовірно, це було пов'язано з більшою вираженістю дилатації артерій опору, що властиво БКК [22]. Хоча в жінок ЧСС достовірно збільшилась, відсутність кореляції її змін із змінами показників пульсуючого навантаження на ЛШ свідчить проти суттєвої ролі ЧСС.

Позитивними якостями дигідропіридинових антагоністів кальцію є те, що вони знижують жорсткість артеріальної стінки і віддаляють зони відображення від центру, тим самим знижуючи швидкість поширення пульсової хвилі. У результаті вони зменшують ступінь аугментації центрального ПАТ і переміщують зони відображення на діастолічну частину пульсової хвилі, тим самим вони знижують центральний ПАТ, проте можуть підвищувати центральний ДАТ [22]. Щодо тіазидних діуретиків, зокрема індапаміду, він створює патогенетичні передумови зниження ПАТ завдяки виведенню натрію із судинної стінки, що зменшує її набряк, збільшує просвіт

судин і їх еластичність [3, 15, 22, 23]. Комбінація БКК з індапамідом може потенціювати дію кожного компонента і, таким чином, здатна позитивно впливати на ураження органів-мішеней.

Хоча комбінація БКК з діуретиками рекомендується для лікування АГ уже давно, дослідження щодо оцінки її ефективності, в тому числі впливу на органи-мішені, в літературі практично відсутні. З урахуванням виявлених нами вперше переваг впливу такої комбінації на показники аугментації і ампліфікації пульсової хвилі, які відображають пульсуюче навантаження на ЛШ і є «гіршими» у жінок, ніж чоловіків, навіть у віці до 65 років, її доцільно вважати методом вибору у цієї категорії пацієнтів жіночої статі.

Висновки

1. У пацієнтів з АГ 1—2 ступеня у віці < 65 років 6-місячна АГТ, як на основі іАПФ/БРА, так і БКК у комбінації з індапамідом (в 51,4 і 69,6%), привела до достовірного зниження показників брахіального і центрального АТ та $PWVrad.$ і $PWVfem.$ у чоловіків та жінок. Однак у жінок, незалежно від виду лікування, було досягнуто нижчих рівнів показників брахіального АТ, ніж у чоловіків.

2. Терапія на основі БКК, на відміну від іАПФ/БРА, сприяла більш вираженому зниженню показників центрального АТ у жінок, зменшенню АР у пацієнтів обох статей та зменшенню $AIx75$ у жінок.

3. Шестимісячна АГТ із застосуванням комплексу БКК \pm індапамід приводила до зменшення ІММ ЛШ на 9,3%, однак лише у чоловіків, що не супроводжувалося змінами показників діастолічної функції, незалежно від виду лікування і статі.

Обмеження дослідження. Дослідження було одноцентровим і включало відносно невелику кількість пацієнтів, за якими спостерігали лише 6 міс. Проте статистичні методи обробки результатів були валідними для кількості залучених пацієнтів. Дослідження не було сліпим щодо прийому препарату, але фахівці, які проводили інструментальні методи дослідження, не знали характеру терапії і не були прямо зацікавлені в позитивних результатах тієї чи іншої терапії. Багато пацієнтів нашого дослідження мали надмірну масу тіла, що могло впливати на якість реєстрації швидкості пульсової хвилі, особливо на феморальній ділянці. У нашому дослідженні ми не аналізували наявність освіти в пацієнтів, прихильність до лікування, вживання свіжих овочів, фізичне навантаження.

Конфлікту інтересів немає.

Список літератури

1. Горбась І.М. Контроль артеріальної гіпертензії серед населення: стан проблеми за даними епідеміологічних досліджень // Укр. кардіол. журн.— 2007.— № 2.— С. 21—26.
2. Радченко Г.Д., Салащева Т.Г., Сіренко Ю.М. Гендерні особливості контролю артеріального тиску у гіпертензивних пацієнтів // Артеріальна гіпертензія.— 2015.— № 2 (40).— С. 45—56.
3. Agnoletti D., Zhang Y., Borghi C. et al. Effects of antihypertensive drugs on central blood pressure in humans: a preliminary observation // *Am. J. Hyperten.*— 2013.— Vol. 26 (8).— P. 1045—1052. doi: 10.1093/ajh/hpt081.
4. Accetto R., Widimsky jr. J., Vincelj J. et al. The efficacy and safety of valsartan and combination of valsartan and hydrochlorothiazide in the treatment of patients with mild to moderate arterial hypertension: A subgroup analysis of the effect of valsartan and combination with hydrochlorothiazide on pulse wave velocity and central blood pressure // *Polish Heart J. (Kardiologia polska)*.— 2018.— Vol. 12 (1—2).— P. 28—31. doi: 10.5603/KP.a2016.0135.
5. Borlaug B.A., Kass D.A. Ventricular-vascular interaction in heart failure // *Cardiol. Clin.*— 2011.— Vol. 29.— P. 447—459.
6. Bruno R.M., Caroni G., Stea F. et al. Carotid and aortic stiffness in essential hypertension and their relation with target organ damage: the CATOD study // *J. Hypertens.*— 2017.— Vol. 35 (2).— P. 310—318. doi: 10.1097/HJH.0000000000001167.
7. Chantler P.D., Lakatta E.G., Najjar S.S. Arterial-ventricular coupling: Mechanistic insights into cardiovascular performance at rest and during exercise // *J. Appl. Physiol.*— 2008.— Vol. 105.— P. 1342—1351. doi: 10.1152/jappphysiol.90600.2008.
8. Cheng H.-M., Chuang S.-Y., Sung S.-H. et al. Derivation and Validation of Diagnostic Thresholds for Central Blood Pressure Measurements Based on Long-Term Cardiovascular Risks // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 2013.— Vol. 62 (19).— P. 1780—1787. doi: 10.1016/j.jacc.2013.06.029.
9. Dahlof B., Sever P.S., Poulter N.R. et al. ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial // *Lancet*.— 2005.— Vol. 366.— P. 895—906. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67185-1.
10. Deary A., Schumann A., Murfet H. et al. Influence of drugs and gender on the arterial pulse wave and natriuretic peptide secretion in untreated patients with essential hypertension // *Clin. Sci.*— 2002.— Vol. 103 (5).— P. 493—499. doi: 10.1042/cs1030493.
11. Devereux R.B., Alonso D.R., Lutas E.M. et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings // *Amer. J. Cardiology*.— 1986.— Vol. 57.— P. 450—458.
12. Flachskampf F.A., Biering-Sorensen T., Solomon S.D. et al. Cardiac Imaging to Evaluate Left Ventricular Diastolic Function // *JACC Cardiovascular Imaging*.— 2015.— Vol. 8 (9).— P. 1071—1093. doi: 10.1016/j.jcmg.2015.07.004.
13. Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults // *ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APHA/ASH/ASPC/NMA/PCNA*. 2017; HYP.0000000000000065.
14. Jayesh Dalpathbhai Solanki, Hemant B. Mehta, Chinmay J. Shah. Aortic pulse wave velocity and augmentation index@75 measured by oscillometric pulse wave analysis in Gujarati nonhypertensives // *Vasc. Invest. Ther.*— 2018.— Vol. 2 (1).— P. 50—55.
15. John D. Sluyter, Alun D. Hughesb, Andrew Lowec. Different associations between beta-blockers and other antihypertensive medication combinations with brachial blood pressure and aortic waveform parameters // *Int. J. Cardiol.*— 2016.— Vol. 219.— P. 257—263. doi:10.1016/j.ijcard.2016.06.051
16. Harvey A. et al. Vascular Fibrosis in Aging and Hypertension: Molecular Mechanisms and Clinical Implications // *Canadian J. Cardiol.*— 2016.— Vol. 32.— P. 659—668. doi: 10.1016/j.cjca.2016.02.070.
17. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease—Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) // *Kidney Int.*— 2017.— Vol. 7, Iss. 1.— P. 1—59.
18. Ky B., French B., Khan A. et al. Ventricular-arterial coupling, remodeling, and prognosis in chronic heart failure // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 2013.— Vol. 62.— P. 72—1165. doi: 10.1016/j.jacc.2013.03.085.
19. Lang R.M., Bierig M., Devereux R.B. et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology // *J. Am. Soc. Echocardiogr.*— 2005.— Vol. 18.— P. 1440—1463.
20. Mancia G., Carugo S., Grassi G. et al. Prevalence of Left Ventricular Hypertrophy in Hypertensive Patients Without and With Blood Pressure Control Data From the PAMELA Population // *Hypertension*.— 2002.— Vol. 39.— P. 744—749.
21. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension // *Hypertens.*— 2013.— Vol. 31.— P. 1281—1357. doi: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc.
22. Mackenzie Isla S., McEniery Carmel M., Dhakam Zahid et al. Comparison of the Effects of Antihypertensive Agents on Central Blood Pressure and Arterial Stiffness in Isolated Systolic Hypertension // *Hypertension*.— 2009.— Vol. 54.— P. 409—413. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.133801.
23. Mediavilla García JD., Fernández-Torres C., Jaén Aguila F., Jiménez-Alonso J. Effect of olmesartan medoxomil on arterial stiffness in patients with essential hypertension // *Med. Clin. (Barc.)* // 2007.— Vol. 128 (19).— P. 726—729.
24. Miodrag Janic, Mojca Lunder, and Mišo Šabovil. Arterial Stiffness and Cardiovascular Therapy // *BioMed Res. International*.— 2014.— Article ID621437, 11 pages doi.org/10.1155/2014/621437.
25. Morgan T., Lauri J., Bertram D., Anderson A. Effect of Different Antihypertensive Drug Classes on Central Aortic Pressure // *Am. J. Hypertension*.— 2004.— Vol. 17 — P. 118—123. doi:10.1016/j.amjhyper.2003.09.012.
26. Nemcsik J., Csepregi O., Tislér A. Measurement of Arterial Stiffness: A Novel Tool of Risk Stratification in Hypertension // *Adv. Exp. Med. Biol.*— 2017.— Vol. 956.— P. 475—488. doi: 10.1007/5584_2016_78.
27. Pichler G., Martinez F., Vicente A. et al. Pulse pressure amplification and its determinants // *Blood Press.*— 2016.— Vol. 25 (1).— P. 21—7. doi: 10.3109/08037051.2015.1090713.
28. Protogerou A., Blacher J., Stergiou G. et al. Blood Pressure Response Under Chronic Antihypertensive Drug Therapy: rax in Regression of Arterial The Role of Aortic Stiffness in the REASON (Preterax in Regression of Arterial Stiffness in a Controlled Double-Blind) Study // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 2009.— Vol. 53.— P. 445—451. doi: 10.1016/j.jacc.2008.09.046.
29. Richard S. Vascular effects of calcium channel antagonists: new evidence // *Drugs*.— 2005.— Vol. 65 (2).— P. 1—10. doi:10.2165/00003495-200565002-00002.
30. Rosenwasser R., Niren K. Shah, Steven M. Smith et al. Baseline Predictors of Central Aortic Blood Pressure: A PEAR Substudy // *J. Am. Soc. Hypertens.*— 2014.— Vol. 8 (3).— P. 152—158. doi: 10.1016/j.jash.2013.12.008.
31. Ruilope L.M. Fixed-Combination Olmesartan/Amlodipine Was Superior to Perindopril + Amlodipine in Reducing Central Systolic Blood Pressure in Hypertensive Patients With Diabetes // *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*.— 2016.— Vol. 18 (6).— P. 528—535. doi: 10.1111/jch.12673.
32. Segers Patrick, Mahieu Dries, Kips Jan et al. Amplification of the Pressure Pulse in the Upper Limb in Healthy, Middle-Aged Men and Women // *Hypertension*.— 2009.— Vol. 54.— P. 414—420. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.133009.
33. Sharman J.E., Laurent S. Central blood pressure in the management of hypertension: soon reaching the goal? // *J. Hum. Hypertens.*— 2013.— Vol. 27.— P. 405—411. doi:10.1038/jhh.2013.23.
34. Williams B., Lacy P., Cruickshank J. et al. Impact of Statin Therapy on Central Aortic Pressures and Hemodynamics Principal Results of the Conduit Artery Function Evaluation-Lipid-Lowering Arm (CAFE-LLA) Study // *Circulation*.— 2009.— Vol. 119.— P. 53—61. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.785915.
35. Woźnicka-Leśkiewicz L., Posadzy-Mataczyńska A., Juszkat R. The impact of ankle brachial index and pulse wave velocity on cardiovascular risk according to SCORE and Framingham scales and sex differences // *J. Hum. Hypertens.*— 2015.— Vol. 29 (8).— P. 502—20 doi: 10.1038/jhh.2014.80.
36. Xiaoming Zheng, Cheng Jin., Yeqiang Liu D. Arterial Stiffness as a Predictor of Clinical Hypertension // *J. Clin. Hypertension*.— 2015.— Vol. 17 (8).— P. 582—591. doi: 10.1111/jch.12556.

К.П. Лазарева

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев

Гендерные различия влияния ингибиторов ренин-ангиотензиновой системы и блокаторов кальциевых каналов в составе комбинированной терапии с диуретиком на показатели артериальной гемодинамики, сосудистой жесткости и структурно-функционального состояния сердца у пациентов с неосложненной артериальной гипертензией до 65 лет

Цель работы — сопоставить эффект 6-месячного (М6) лечения пациентов в возрасте < 65 лет с артериальной гипертензией (АГ) 1–2 степени ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или блокатором рецепторов ангиотензина II (БРА) по сравнению с таким дигидропиридиновым блокатором кальциевых каналов (БКК), при необходимости — в комбинации с тиазидным диуретиком (индапамид) на показатели брахиального и центрального артериального давления (АД), упруго-эластичных свойств артерий и структурно-функционального состояния сердца в зависимости от пола.

Материалы и методы. В исследование включили 157 пациентов (84 мужчины и 73 женщины) в возрасте от 35 до 65 лет (в среднем $53,8 \pm 0,64$ года) с неосложненной АГ I–II стадии, 1–2 степени. Пациентов методом слепых конвертов рандомизировали на две группы, в которых назначалась терапия на основе иАПФ (периндоприл в дозе 5–10 мг) или БРА (олмесартан 20–40 мг) — группа А, или БКК (лерканидипин 5–10 мг) — группа Б. При недостижении целевого офисного брахиального артериального давления (БАТ) (< 140/90 мм рт. ст.) дозу каждого из исследуемых антигипертензивных препаратов (АГП) увеличивали до полной терапевтической, и в качестве следующего шага, при необходимости, добавляли индапамид в дозе 2,5 мг 1 раз в день. Больным было проведено общеклиническое обследование, измерение брахиального АД, анализ пульсовой волны, каротидно-фemorальной и каротидно-радиальной скорости распространения пульсовой волны (PWVfem., PWVrad.) с помощью аппланационной тонометрии, доплерэхокардиографии, расчетным методом определили показатели артериальной жесткости (Еа), жесткости миокарда левого желудочка (ЛЖ) (Еes), желудочково-артериального сопряжения (Еа/Еes).

Результаты и обсуждение. Закончили исследование 137 пациентов (78 мужчин и 59 женщин), в том числе в группе А — 71, из которых 41 мужчина и 30 женщин, в группе Б — 66, из которых 37 мужчин и 29 женщин. После 6-месячного лечения у всех исследуемых пациентов достоверно уменьшились по сравнению с исходными уровнями, брахиальное систолическое (бСАД), диастолическое (бДАД), пульсовое (бПАД), среднее брахиальное (ср. бАД), что сопровождалось снижением центрального систолического (цСАД), диастолического (цДАД), пульсового (цПАД), среднего центрального (ср.цАД), общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) ($p < 0,01$; $p < 0,001$). Независимо от вида лечения, у женщин был достигнут более низкий уровень бСАД, бДАД, чем у мужчин ($p < 0,05$; $p < 0,01$), тогда как более низкие уровни показателей центрального АД на период М6 определены у женщин по сравнению с мужчинами только при лечении на основе БКК. Лечение иАПФ/БРА не повлияло на показатели давления (АР) и индекса аугментации (АІх) ни у мужчин, ни у женщин ($p > 0,05$). В то же время, терапия на основе БКК способствовала уменьшению АР у пациентов обоих полов, а индекс аугментации, нормализованный по ЧСС (АІх75), — только у женщин ($p < 0,01$) при сохранении в М6 гендерных различий. По показателям PWVrad. и PWVfem. пациенты обоих полов до начала исследования не отличались, и через 6 мес они одинаково снижались, независимо от лечения и пола ($p < 0,05$ и $p < 0,01$). АГП независимо от вида существенно не повлияли на показатели структуры (толщину стенок, индекс массы миокарда левого желудочка (ИММ ЛЖ), фракцию выброса (ФВ), диастолическую функцию ЛЖ) ни у мужчин, ни у женщин ($p > 0,05$), за исключением уменьшения ИММ ЛЖ у мужчин на фоне лечения БКК на 9,3% ($p < 0,05$). Во всех группах после лечения уменьшились Еа и Еes (все $p < 0,01$, $p < 0,001$), но показатель артериально-желудочкового сопряжения Еа/Еes не изменился (все $p > 0,05$).

Выводы. Лечение больных с АГ 1–2 степени в течение 6 мес с помощью иАПФ/БРА ± индапамид или БКК ± индапамид, как мужчин, так и женщин, привело к достоверному снижению показателей брахиального и центрального АД. Однако у женщин, независимо от вида лечения, были достигнуты более низкие уровни показателей брахиального АД, чем у мужчин. Терапия на основе БКК, в отличие от терапии на основе иАПФ/БРА, способствовала более выраженному снижению показателей центрального АД у женщин, уменьшению АР у пациентов обоих полов и уменьшению АІх75 у женщин. Кроме того, 6-месячная АГТ с применением БКК ± индапамид приводила к уменьшению ИММ ЛЖ на 9,3%, однако только у мужчин, что не сопровождалось изменениями показателей диастолической функции, независимо от вида лечения и пола.

Ключевые слова: артериальное давление, артериальная гипертензия, антигипертензивная терапия, сосудистая жесткость, структурно-функциональное состояние сердца.

K.P. Lazariava

O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

Gender differences influence of renin-angiotensin system inhibitors and calcium channel blockers in combination therapy with diuretics on indicators of arterial stiffness and structural and functional state of the heart in patients with uncomplicated hypertension to 65 years

Objective – to compare the effect of 6-month (M6) treatment in patients < 65 years with arterial hypertension (AH) 1–2 degree using angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACE inhibitor) or angiotensin II receptor blocker (ARB) compared with calcium channel blocker (CCB), if necessary – in combination with thiazide diuretic (indapamide) on the parameters of brachial and central blood pressure (BP), arterial stiffness and structural and functional state of the heart, depending on gender.

Materials and methods. In the study we included 157 patients (84 men and 73 women) aged 35 to 65 years (mean age 53.8 ± 0.64) years with uncomplicated AH of I–II stage, 1–2 degrees. Patients were randomized by the blind envelopes into 2 groups, which were intended therapy based on ACE inhibitor (perindopril 5–10 mg) or ARB (olmesartan 20–40 mg) – group A or CCB (lercanidipine 5–10 mg) – group B. If the target office brachial BP (bBP) (< 140/90 mm Hg) was not reached, the dose of each antihypertensive drugs (AHD) was increased to a full therapeutic level, and next step, if it was necessary – added indapamide at a dose of 25 mg 1 pd. All patients were underwent general clinical examinations, brachial blood pressure measurements, a pulse wave analysis and a measurement of the carotid-femoral and carotid-radial pulse wave velocity (PWVfem., PWVrad.) by applanation tonometry, dopplerechocardiography, and calculation method determined the effective arterial (Ea), ventricular elastance (Ees), ventricular-vascular coupling parameter (Ea/Ees).

Results and discussion. The study completed 137 patients (78 men and 59 women), including in the group A – 71, of which 41 men and 30 women, in group B – 66, including 37 men and 29 women. After 6 months of treatment, in all of the patients, reliably decreased brachial systolic (bSBP), diastolic (bDBP), mean (mBBP), which were accompanied by a decrease in central systolic (cSBP), diastolic (cDBP), pulse (cPBP), mean (mCBP), total peripheral vascular resistance (TPVR) ($p < 0.01$, $p < 0.001$).

Regardless of the type of treatment, the women achieved a lower level of bSBP, bDBP and mBBP than men ($p < 0.05$; $p < 0.01$), whereas lower levels of central blood pressure for the period M6 were determined in women, comparatively with men only with CCB-based treatment. The treatment of ACE inhibitors/ARB did not affect the values of pressure (AP) and augmentation index (AIx) in both, men and women ($p < 0.05$). At the same time, CCB-based therapy contributed to decrease AP in patients of both sexes, and the augmentation index normalized at heart rate 75 (AIx75) – only in women ($p < 0.01$) while maintaining gender differences in M6. PWV rad. and PWV fem. did not differ from the beginning of the study, and after 6 months they decreased equally regardless of treatment and gender ($p < 0.05$ and $p < 0.01$). AHD, regardless of the type, did not significantly affect to the structural parameters (wall thickness, left ventricular mass index (LVMI), ejection fraction, LV diastolic function in men and women ($p > 0.05$), except for a decrease in LVMI in men compared to 9.5% for CCB ($p < 0.05$). In all groups after treatment Ea and Ees were decreased (all $p < 0.01$, $p < 0.001$), but the rate of ventricular-vascular coupling parameter Ea/Ees did not change (all $p > 0.05$).

Conclusions. Treatment of patients with 1–2 degrees of AH during 6 months with ACE inhibitors/ARB \pm indapamide or CCB \pm indapamide, both men and women, led to a significant decrease in brachial and central blood pressure. However, regardless of the type of treatment, women achieved lower levels of brachial blood pressure than men. CCB-based therapy, compare with ACE inhibitors/ARB therapy, contributed to a more pronounced decreased in central blood pressure in women, decreased the AP both men and women, AIx75 in women. In addition, the 6-month antihypertensive therapy using CCB \pm indapamide was reduce LVMI on 9.3%, but only in men, which was not accompanied by changes in diastolic function, regardless of the type of treatment and gender.

Key words: arterial pressure, arterial hypertension, antihypertensive therapy, vascular stiffness, structural and functional state of the heart.

Дослідження нового показника автоімунного навантаження в генезі цукрового діабету 1 типу

Мета роботи — пошук нового маркера автоімунного накопичення в генезі цукрового діабету (ЦД) 1 типу.

Матеріали та методи. За допомогою імуноферментного методу проведено дослідження рівня антитіл до білка eEF1A1 в крові 45 хворих на ЦД 1 типу, які перебували на стаціонарному лікуванні у Львівському обласному ендокринологічному диспансері з березня по червень 2017 р. Статева та вікова структура досліджуваної групи нараховувала 25 (55,6%) жінок та 20 (44,4%) чоловіків. Вік пацієнтів коливався від 17 до 67 років, а середній вік маніфестації хвороби в основній групі складав $(15,7 \pm 0,4)$ року (період початку лікування після підтвердження діагнозу у хворих на ЦД 1 типу коливався від 1 до 15 років). Контрольну групу склали 35 осіб відповідного віку та статі, де в родині заперечували наявність ЦД.

Результати та обговорення. При порівнянні основних клінічних особливостей соматичних захворювань в обох групах виявлено достовірне ($p < 0,05$) домінування ускладнень ЦД в основній групі: серцево-судинної (35,6%), офтальмологічної (55,6%) патологій, ураження нервової системи (66,7%). У 28 (62,2%) хворих на ЦД 1 типу виявили поєднання ускладнень кількох систем організму, що залежало від тяжкості перебігу у них вказаної патології.

Висновки. Певна концентрація антитіл до білка eEF1A1 у крові осіб з ЦД продемонструвала високий рівень діагностично значущих антитіл (від 1: 320 до 1: 640) у 10 (22,2%) хворих на ЦД, що достовірно ($p < 0,05$) перевищувало дані групи контролю. Подальше розширення групи хворих ЦД 1 типу допоможе краще оцінити можливість впровадження автоантитіл до білка eEF1A1 як уточнюючого маркера для діагностики цієї автоімунної патології.

Ключові слова:

цукровий діабет 1 типу, автоантитіла до білка eEF1A1, діагностичний маркер автоімунного накопичення цукрового діабету 1 типу.

За даними ВООЗ, сьогодні від цукрового діабету (ЦД) страждають близько 4–6% людей у світі (понад 260 млн, а до 2025 р. прогнозується понад дворазове збільшення кількості хворих [2, 4]. Загрозлива тенденція до поширення ЦД спостерігається і в Україні, де показник захворюваності становить близько 2,5% від загальної кількості населення, а в 2017 р. було зареєстровано 203 випадки ЦД 1 типу на 100 тис. населення [3].

Для ЦД характерний запуск основних механізмів дії тригерних чинників, зокрема підвищена імуногенність, що індукує імунну відповідь і запускає розвиток автоімунних процесів, а також зумовлює продукцію різних автоантитіл [6].

За даними відомих досліджень, був знайдений основний антиген, який є головною мішенню для аутоантитіл, пов'язаних з розвитком інсулінозалежного діабету, — декарбоксилаз глютамінової кислоти (GADA) [8]. Антитіла до GADA — це антитіла до основного антигена β -клітин підшлункової залози, присутні в більшості пацієнтів з інсулінозалежним ЦД 1 типу. Антитіла до GADA, як інформативний маркер для ідентифікації переддіабету та виявлення індивідуумів з висо-



**З.В. Осадчук¹,
Г.Р. Акоюн¹,
Ю.М. Вендзилович²,
Н.Р. Данилевич²,
Н.І. Кіцера¹,
І.Б. Ковалів¹,
О.В. Новосильна³**

¹ ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України», Львів

² Львівський обласний ендокринологічний диспансер

³ Інститут молекулярної біології і генетики НАН України, Київ

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Осадчук Зоряна Василівна
к. мед. н., ст. наук. співр.
відділення клінічної генетики

6
Тел. (0
E-mail:

Стаття надійшла до редакції
31 серпня 2018 р.

Дані про
автора:
службова
адреса,
e-мейл

ким ризиком розвитку ЦД 1 типу, свідчать про автоімунні механізми деструкції острівцевого апарату підшлункової залози. У таких людей спостерігається також підвищений ризик інших автоімунних розладів. Під час асимптомного розвитку ЦД антитіла до GADA можуть бути виявлені в пацієнтів і за 7 років до клінічного прояву хвороби [1, 5].

У 2014 р. у журналі *Diabetes* було опубліковано статтю корейських вчених про виявлення нового маркера ЦД 1 типу – автоантитіл до білка eEF1A1 у корейській популяції. eEF1A1 (Eukaryotic translation elongation factor 1 alpha 1) – білок, який кодується однойменним геном, розташованим у людей на короткому плечі 6-ї хромосоми. За результатами дослідження ці автоантитіла були виявлені приблизно у 30% зразків крові хворих на ЦД 1 типу і не виявлені у хворих на ЦД 2 типу та в контрольній групі [7, 9]. Це єдине дослідження, яке ми знайшли у медичній літературі з посиланням на виявлення рівня білка eEF1A1 у крові хворих на ЦД 1 типу. Тому ми не мали можливості порівняти відповідні дані з даними інших науковців.

Важливо зазначити, що за умови відсутності в крові хворих на ЦД 1 типу антитіл GADA, у 31,8% пацієнтів було виявлено автоантитіла до білка eEF1A1, які можна розглядати як новий маркер для діагностики ЦД 1 типу. Якість діагностики зростала із 76% – при детекції тільки GADA – до 86% при використанні GADA і нового маркера. Доведено, що ці автоантитіла не виявляються при хворобі Грейвса ($p < 0,005$) [7].

Пошук нових автоімунних маркерів може бути корисним для скринінгу жінок з гестаційним ЦД з метою оцінки ризику погіршення захворювання, а також у педіатричній діабетології під час вибору адекватної терапії дітей, хворих на ЦД.

Мета роботи – пошук нового маркера автоімунного накопичення в генезі цукрового діабету 1 типу.

Завдання дослідження:

1. Провести аналіз рівня антитіл до білка eEF1A1 у крові хворих на ЦД 1 типу та в контрольній групі.
2. Вивчити клінічні особливості соматичних захворювань в обох групах.

Об'єкт дослідження: випадки ЦД 1 типу у хворих, що перебували на стаціонарному лікуванні у Львівському обласному ендокринологічному диспансері (45 пацієнтів), та 35 осіб контрольної групи.

Матеріали та методи

Обстеження хворих та формування основної і контрольної груп проведено за допомогою клі-

нічного та клініко-генеалогічного методів. Для визначення рівня автоантитіл до білка eEF1A1 у крові пацієнтів використано метод імуноферментного аналізу співробітниками лабораторії біосинтезу білка Інституту молекулярної біології і генетики НАН України (Київ) в рамках наукової співпраці. Статистична обробка отриманих результатів проведена за загальноприйнятими методами.

Результати та обговорення

Основну групу склали 45 пацієнтів із ЦД 1 типу, які перебували на стаціонарному лікуванні у Львівському обласному ендокринологічному диспансері з березня по червень 2017 р. У контрольну групу входили 35 осіб відповідного віку і статі, де в родині заперечували наявність ЦД. Статева та вікова структура досліджуваної групи була різною: група нараховувала 25 (55,6%) жінок та 20 (44,4%) чоловіків. Вік пацієнтів коливався від 17 до 67 років, а середній вік манифестації хвороби в основній групі склав $(15,7 \pm 0,4)$ року (період початку лікування після підтвердження діагнозу у хворих на ЦД 1 коливався від 1 до 15 років).

Здебільшого, в основній групі у 37 (82,2%) пацієнтів перебіг патології був тяжким (важка ювенільна форма, лабільний перебіг), а у решти 8 (17,8%) осіб – середньої тяжкості. Клінічний огляд та аналіз даних медичної документації свідчить про те, що у більшості хворих на ЦД 1 типу фахівці-ендокринологи діагностували серйозні ускладнення: полінейропатії – у 30 (66,7%) пацієнтів, ретинопатії – у 25 (55,6%), нефропатії – у 12 (26,7%). Природно, що у багатьох – 28 (62,2%) – пацієнтів основної групи лікарі виявили поєднання наведених ускладнень, що залежало від тяжкості перебігу ЦД.

Попри значний відсоток захворювань серцево-судинної системи у вигляді гіпертонічної хвороби II–III ступенів у 16 (35,6%) хворих на ЦД 1 типу, структура супутньої соматичної патології в основній групі була наступною: найчастіше виявлялися захворювання шлунково-кишкового тракту (ентеропатії, хронічні холециститу) – у 10 (22,2%) та сечовидільної системи – у 11 (24,4%) випадках, ендокринної системи (автоімунні тироїдити у 5 (11,1%) випадках), опорно-рухового апарату (артрити у 6 (13,3%) випадках) та дихальної системи (хронічний бронхіт) в 1 (2,2%) випадку.

Водночас спектр супутньої соматичної патології в контрольній групі був наступним. Найчастіше в осіб старшого віку виявлялися захворювання: серцево-судинної системи, зокрема гіпертонічна хвороба I ступеня – у 3 (8,6%) осіб;

Таблиця 1. Клінічна характеристика хворих на цукровий діабет 1 типу та осіб групи контролю

Патологія	Основна група (n = 45)		Контрольна група (n = 35)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Серцево-судинна система	16	36,6	3	8,6	< 0,05
Дихальна система	1	2,2	1	2,9	> 0,05
ШКТ	10	22,2	5	14,3	< 0,05
Сечовидільна система	12	26,7	1	2,9	< 0,05
Ендокринна система	5	11,1	3	8,6	> 0,05
Опорно-руховий апарат	6	13,3	—	—	< 0,05
Нервова система	30	66,7	—	—	< 0,05
Офтальмологічна патологія	25	55,6	1	2,9	< 0,05

Таблиця 2. Порівняння рівня титру автоантитіл до білка eEF1A1 в крові хворих на цукровий діабет 1 типу та осіб групи контролю

Титр антитіл	Основна група (n = 45)		Контрольна група (n = 35)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Від 1 : 20 до 1 : 160	4	8,9	2	5,7	> 0,05
Від 1 : 320 до 1 : 640	10	22,2	0	0	< 0,05
Загалом	14	31,1	2	5,7	> 0,05

ендокринної системи (дифузний зоб) — у 3 (8,6%) та шлунково-кишкового тракту (хронічні гастродуоденіти та холецистити) — у 5 (14,3%) випадках. Також у контрольній групі виявлено по одному випадку (2,9%) хвороб дихальної, сечовидільної систем та офтальмологічної патології.

Порівняння клінічних характеристик осіб основної та контрольної груп представлено в табл. 1.

Необхідно відзначити суттєво вищий відсоток випадків і статистично достовірну перевагу ($p < 0,05$) офтальмологічних захворювань (55,6%), ураження нервової системи у 30 (66,7%) та серцево-судинної системи у 16 (35,6%) хворих за рахунок ускладнень ЦД в основній групі.

Зважаючи на постійно зростаючу кількість випадків швидкоплинного ЦД у нашій популяції та, відповідно, домінуючий відсоток саме цього виду діабету у хворих основної групи, було розпочато пошук нових маркерів для уточнюючої діагностики: проводилося визначення титру автоантитіл до білка eEF1A1 у крові хворих на ЦД 1 типу та осіб групи контролю.

У табл. 2 представлено розподіл титрів автоантитіл до білка eEF1A1, виявлених у крові хворих на ЦД 1 типу та осіб групи контролю.

Антитіла до білка eEF1A1 були відсутні у 31 (68,9%) пацієнта із ЦД 1 типу та 33 (94,3%) осіб контрольної групи.

Низькі титри автоантитіл до білка eEF1A1 спостерігалися в 4 (8,9%) хворих ЦД 1 типу та 2 (5,7%) осіб групи контролю. На відміну від здорових осіб, діагностично значущі антитіла до

білка eEF1A1 у вищій концентрації (від 1 : 320 до 1 : 640) було зафіксовано в 10 (22,2%) хворих на ЦД 1 типу основної групи, що достовірно відрізнялося ($p < 0,05$) від даних групи контролю.

Висновки

1. Авторами вперше досліджено білок eEF1A1 як показник автоімунного накопичення в генезі ЦД 1 типу і як імовірний новий маркер для уточнюючої діагностики цієї тяжкої ендокринної патології.

2. При порівнянні основних клінічних особливостей соматичних захворювань в обох групах виявлено домінування ускладнень ЦД в основній групі (значно вищі відсотки випадків серцево-судинної (35,6%), офтальмологічної (55,6%) патологій та ураження нервової системи (66,7%).

3. Аналіз рівня антитіл до білка eEF1A1 у крові осіб груп порівняння виявив вищу концентрацію діагностично значущих антитіл (від 1 : 320 до 1 : 640) у 10 (22,2%) хворих на ЦД, що достовірно ($p < 0,05$) перевищувало дані групи контролю.

Отже, **перспективи подальших досліджень** полягають у продовженні розпочатого вивчення і розширенні груп досліджень з метою оцінки отриманих результатів для вдосконалення своєчасної діагностики і надання додаткової фахової допомоги пацієнтам.

За умов масштабніших досліджень можливо також провести порівняння рівня автоімунного накопичення з використанням нового перспективного маркера (eEF1A1) в генезі ЦД 1 типу у дорослих пацієнтів і дітей.

Конфлікту інтересів немає. Участь авторів: концепція і дизайн дослідження — Г.Р. Акоюн, З.В. Осадчук; збір матеріалу — Ю.М. Вендзилович, З.В. Осадчук, Н.Р. Данилевич, Н.І. Кицера; обробка матеріалу — І.Б. Ковалів, О.В. Новосильна; написання тексту — З.В. Осадчук, Н.І. Кицера; статистичне опрацювання даних — З.В. Осадчук; редагування тексту — З.В. Осадчук, Н.І. Кицера.

Список літератури

1. Зак К., Попова Р. Имунная интервенция в терапии сахарного диабета (аналитический обзор) // *Диабет. Ожирения. Метаболический синдром.*— 2015.— № 1 (4).— С. 86.
2. Кондрацька І.М. Структура ендокринної патології в Україні. Основні принципи лікування хворих з цукровим діабетом (лекція) // *Диабет. Ожирения. Метаболический синдром.*— 2015.— № 5 (IV) — С. 73—77.
3. Кравченко В.І., Халангот М.Д., Кульчинська Я.Б. Створення постійно діючого державного реєстру «Система нагляду хворих на цукровий діабет (СИНАДІАБ) в Україні»: проблеми та перспективи // *Ендокринологія.*— 2005.— Т. 10.— № 1.— С. 69—75.
4. Тимченко А.М., Караченцев Ю.І., Місюра К.В. Реєстр хворих на цукровий діабет у науково-практичних рішеннях // *Експериментальна та клінічна ендокринологія: від терапії до практики (Шості Данилевські читання).*— 2007.— С. 110—112.
5. Bosi E., Boulware D.C., Becker D.J. et al. Impact of Age and Antibody Type on Progression From Single to Multiple Autoantibodies in Type. 1 Diabetes Relatives // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*— 2017.— Vol. 102 (8).— P. 2881—2886. doi: 10.1210/jc.2017-00569.
6. Gorus F.K., Balti E.V., Messaoui A. et al. Twenty-Year Progression Rate to Clinical Onset According to Autoantibody Profile, Age, and HLA-D.Q Genotype in a Registry-Based Group of Children and Adults With a First-Degree Relative With Type 1 Diabetes // *Diabetes Care.*— 2017.— Vol. 40 (8).— P. 1065—1072. doi: 10.2337/dc16—2228.
7. Koo B.K., Chae S., Kim K.M. et al. Identification of novel autoantibodies in type. 1 diabetic patients using a high-density protein microarray // *Diabetes.* 2014.— Vol. 63 (9).— P. 3022—3032 doi: 10.2337/db13-1566.
8. Louraki M., Katsalouli M., Kanaka-Gantenbein C. et al. The prevalence of early subclinical somatic neuropathy in children and adolescents with Type. 1 diabetes mellitus and its association with the persistence of autoantibodies to glutamic acid decarboxylase (GAD) and islet antigen-2 (IA-2) // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2016.— Vol. 117.— P. 82—90 doi: 10.1016/j.diabres.2016.04.044.
9. Maruyama T., Nara K., Yoshikawa H., Suzuki N. Ttk, a member of the non-receptor tyrosine kinase of the Tec family, forms a complex with poly (ADP-ribose) polymerase 1 and elongation factor 1alpha and regulates interferon-gamma gene transcription in Th1 cells // *Clin. Exp. Immunol.*— 2007.— Vol. 147.— P. 164—175.

З.В. Осадчук¹, Г.Р. Акоюн¹, Ю.М. Вендзилович², Н.Р. Данилевич², Н.І. Кицера¹, І.Б. Ковалів¹, О.В. Новосильна³

¹ГУ «Институт наследственной патологии НАМН Украины», Львов

²Львовский областной эндокринологический диспансер

³Институт молекулярной биологии и генетики НАН Украины, Киев

Исследование нового показателя аутоиммунного накопления в генезисе сахарного диабета 1 типа

Цель работы — поиск нового маркера аутоиммунного накопления в генезисе сахарного диабета (СД) 1 типа.

Материалы и методы. С помощью иммуноферментного метода проведены исследования уровня антител к белку eEF1A1 в крови 45 больных СД 1 типа, находившихся на стационарном лечении во Львовском областном эндокринологическом диспансере с марта по июнь 2017 г. Исследуемая группа насчитывала 25 (55,6%) женщин и 20 (44,4%) мужчин. Возраст пациентов колебался от 17 до 67 лет, а средний возраст манифестации болезни в основной группе составлял ($15,7 \pm 0,4$) года (период начала лечения после подтверждения диагноза у больных СД колебался от 1 до 15 лет). Контрольную группу составили 35 лиц соответствующего возраста и пола, где в семье отрицали наличие СД.

Результаты и обсуждение. При сравнении основных клинических особенностей соматических заболеваний в обеих группах выявлено достоверное ($p < 0,05$) доминирование осложнений СД в основной группе: сердечно-сосудистой (35,6%), офтальмологической (55,6%) патологий, поражения нервной системы (66,7%). У 28 (62,2%) больных СД 1 типа наблюдалось сочетание осложнений нескольких систем организма, что зависело от тяжести течения болезни.

Выводы. Определенная концентрация антител к белку eEF1A1 в крови лиц с СД продемонстрировала высокий уровень диагностически значимых антител (от 1: 320 до 1: 640) у 10 пациентов (22,2%), что достоверно ($p < 0,05$) превышало данные контрольной группы. Дальнейшее расширение группы больных СД 1 типа поможет лучше оценить возможность внедрения аутоантител к белку eEF1A1 как уточняющего маркера для диагностики этой аутоиммунной патологии.

Ключевые слова: сахарный диабет 1 типа, аутоантитела к белку eEF1A1, диагностический маркер аутоиммунного накопления сахарного диабета 1 типа.

Z.V. Osadchuk¹, H.R. Akopyan¹, Yu.M. Vendzylovych², N.R. Danylevych², N.I. Kitsera¹, I.B. Kovaliv¹, O.V. Novosylna³

¹SI «Institute of Hereditary Pathology of Medical Sciences of Ukraine», Lviv

²Lviv Regional Endocrinological Dispensary

³Institute of Molecular Biology and Genetics of National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv

Investigation of a new indicator of autoimmune accumulation in the genesis of diabetes mellitus type I

For diabetes mellitus is characterized by increased immunogenicity, which triggers the development of autoimmune processes and leads to the production of various autoantibodies.

Materials and methods. The main group was 45 patients with type 1 diabetes mellitus who were received treatment at the Lviv Regional Endocrinological Dispensary from March to June 2017. The control group consisted of 35 people of the corresponding age and sex, where the family denied the presence of diabetes mellitus.

Results and discussion. Clinical examination and analysis of data from medical records shows that in the majority of patients with type 1 diabetes, endocrinologists diagnosed serious complications: polyneuropathy – in 30 (66.7%) patients, retinopathy – in 25 (55.6%) and nephropathy – in 12 (26.7%) cases. 28 patients (62.2%) from the main group had combination of these complications, which depended on the severity of their course of diabetes.

Diagnosed significantly higher rates of cardiovascular events (35.6%), ophthalmic (55.6%) and neurological pathologies (66.7%) in the main group were considered to be the domination of complications of diabetes in patients in contrast to the control group.

Conclusions. The determined concentration of antibodies to the eEF1A1 protein in the blood of subjects from the comparison groups demonstrated a higher level of diagnostic-determining antibodies (from 1: 320 to 1: 640) in 10 patients (22.2%) in diabetes mellitus, which significantly ($p < 0.05$) exceeded data from control group. Further expansion of the group of patients with type 1 diabetes for research will help to better assess the possibility of introducing autoantibodies to the eEF1A1 protein as a refining marker for diagnosing this autoimmune pathology.

Key words: type I diabetes, autoantibody to eEF1A1 protein, diagnostic marker of autoimmune accumulation of type 1 diabetes mellitus.

Ефективність застосування мебікару в корекції психоемоційного фону у хворих на стабільну ішемічну хворобу серця з постійною формою фібриляції передсердь

Мета роботи — оцінити динаміку психоемоційного фону під впливом прийому анксиолітичного препарату мебікару.

Матеріали та методи. Під спостереженням перебував 31 пацієнт із стабільною ішемічною хворобою серця (СІХС) у поєднанні з фібриляцією передсердь (ФП). Пацієнтів було розподілено на дві групи: 1а — хворі на СІХС із постійною формою ФП, що отримували стандартну терапію (обстежено 16 пацієнтів), 1б — хворі на СІХС із постійною формою ФП, що отримували анксиолітичну терапію (обстежено 15 пацієнтів). Для оцінки схильності до хронічного стресу використовували опитувальник L. Reeder та шкалу сприйманого стресу-10, а для аналізу ступеня тривоги і депресії застосовувалася госпітальна шкала HADS і PHQ-9. Оцінювали стан здоров'я за допомогою опитувальника PHQ-15. Аналіз факторів ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ) проводили за анкетною О.С. Чабана.

Результати та обговорення. Результати засвідчили, що низький рівень стресу було виявлено тільки у 37,50% пацієнтів 1а групи, тоді як у пацієнтів 1б групи він склав 6,67% ($p < 0,01$). Відзначено позитивну динаміку лікування хворих анксиолітичним препаратом у чоловіків 1б групи ($p < 0,05$). Високий стрес у чоловіків із СІХС у поєднанні з ФП (26,67%) відзначався частіше, ніж у жінок (13,33%) ($p < 0,01$). У цілому 46,67% чоловіків мали клінічно виражену тривожно-депресивну симптоматику ($p < 0,01$). Продемонстровано імовірну різницю показників депресії у 1б групи після проведеного лікування ($p < 0,01$). Аналогічна картина спостерігалася щодо вираженості депресії в 33,33%, відповідно ($p < 0,05$). У жінок із СІХС у поєднанні з ФП 1а і 1б груп виявлено схильність до субклінічно вираженої тривоги ($p > 0,05$). Оцінено роль соціальних факторів, серед яких скорочення часу спільного проведення, вплив засобів масової інформації у відповідних групах обстежених ($p < 0,05$). Констатовано погіршення взаєморозуміння в обох групах хворих ($p < 0,01$) після проведеного лікування.

Висновки. Таким чином, оцінка психосоматичного статусу пацієнтів із СІХС у поєднанні з ФП є одним з важливих напрямів у сучасній медицині, оскільки своєчасне виявлення і корекція клінічно вираженого стресу, тривоги і депресії може покращити якість і тривалість життя осіб, що страждають основним захворюванням. Тому включення мебікару до базисної фармакотерапії хворих на СІХС у поєднанні з ФП може бути актуальним і перспективним в кардіології.

Ключові слова:

депресія, тривога, хронічний стрес, фібриляція передсердь, стабільна ішемічна хвороба серця, скринінг, мебікар.

Актуальність вивчення психосоматичної кореляції при фібриляції передсердь (ФП) пов'язана з високою поширеністю цієї форми аритмії в популяції. Вона призводить до несприятливих наслідків для здоров'я, таких як хронічна серцева недостатність (ХСН), гострі порушення мозкового кровообігу [6, 9, 11].

Л.В. Середюк¹,
І.П. Вакалюк¹,
Г.В. Кернякевич²,
Н.М. Кулаєць¹

¹ Івано-Франківський національний медичний університет

² Обласний клінічний кардіологічний центр м. Івано-Франківська

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Середюк Леся Володимирівна
аспірант кафедри внутрішньої
медицини № 2 та медсестринства

6
E-mail: 1992lesias@gmail.com

Стаття надійшла до редакції
31 серпня 2018 р.

Серцево-судинні захворювання (ССЗ), психосоматичні розлади є факторами ризику виникнення ФП, механізми якого пов'язані із структурним та електричним ремоделюванням серця, що викликає передсердні електричні аномалії та призводить до передсердної ектопічної події [5, 11, 13]. Представлені дані свідчать про необхідність проведення клінічного дослідження для уточнення психосоматичних співвідношень між патохарактерологічними, психічними розладами й особливостями перебігу цієї патології серцевого ритму [6]. Дослідження останніх років наочно демонструють, що тривожно-депресивні розлади, гострі стресові події і ССЗ тісно взаємопов'язані [1, 7]. За даними європейських і американських епідеміологічних досліджень, депресивні розлади впродовж року реєструвалися у 6,7–6,9% населення. У пацієнтів із стабільною ішемічною хворобою серця (СІХС) при супутній депресії число госпіталізацій було вище в 1,2–1,7 разу. Тривожні розлади спостерігалися частіше за депресивні в 14–18,1%. За даними метааналізу, тривога асоціювалася з підвищеним ризиком ішемічної хвороби серця (ІХС) в 26–41%, а ССЗ – 52% [1].

Встановлено, що стрес і соціальне неблагополуччя асоціюються з високим рівнем поширеності не тільки серцево-судинних і соматичних захворювань, а й психопатологічних станів: посттравматичного стресового розладу, депресивних і змішаних тривожно-депресивних станів [7]. Численні дослідження зосереджувалися на ролі депресії, тривоги як предиктора прогностично несприятливого фактора СІХС. Доведено, що депресія та тривожна симптоматика асоціюються з несприятливим кардіоваскулярним прогнозом [1, 7, 12]. На відміну від тривоги, що часто набуває форми гіперактивності, депресія супроводжується відчуттям безпомічності, відчаєм і нездатністю оптимально сприймати оточуюче середовище. Вона також часто пов'язана із стресом. Психічний стрес у людини призводить до відчуття втрати контролю над ситуацією і її передбачуваністю, що співпадає з описанням депресії. Але депресивним розладам передують сильні стресові події. Під дією стресорів відбувається виснаження ресурсів, а також зрив механізмів адаптації на психічному і фізіологічному рівнях, і як наслідок, розвиваються невротичні і психосоматичні розлади. Тому ретельне вивчення стресу, тривожних станів і депресії вказує на доцільність використання препаратів, здатних до корекції психоемоційного фону хворих [3, 8, 10].

Найбільш уживаним у сучасній практиці є мебікар, що належить до транквілізаторів групи біциклічних похідних сечовини. Має широкий

клініко-фармакологічний спектр дії, що включає анксиолітичний, ноотропний, адаптогенний, стрес-протекторний, антиоксидантний ефекти [2]. Позитивний вплив препарату виявлено у хворих артеріальною гіпертензією (АГ), нейроциркуляторною дистонією, СІХС із постінфарктним кардіосклерозом, при кардіалгіях неорганічної природи [4].

Нашим головним завданням було визначити ефективність і безпеку застосування денного транквілізатора і анксиолітика мебікару в комплексній терапії пацієнтів високого кардіологічного ризику з проявами тривожно-депресивного спектру [4].

Мета роботи – дослідити вплив мебікару на тривожно-депресивну симптоматику у складі комплексної терапії пацієнтів із СІХС у поєднанні з ФП.

Матеріали та методи

З метою дослідження впливу мебікару у складі комплексного лікування пацієнтів із СІХС у поєднанні з ФП проведено обстеження 31 особи. Для оцінки тривалої динаміки стресових реакцій сформовано дві групи обстежених: 1а група – особи з постійною формою ФП (обстежено 16 пацієнтів), 1б група – особи з ФП та тривалою психоемоційною напругою, частими стресовими ситуаціями (обстежено 15 пацієнтів). Усі обстежені підписали інформовану згоду на участь у дослідженні, а також заповнили анкети щодо соматичного здоров'я. Хворі 1а групи отримували традиційне лікування, що включало антигіпертензивну терапію (іАПФ або сартани), антикоагулянтну терапію (варфарин, дабігатран), β -блокатори (біспролол, метопролол), ліпідознижувальні препарати (статиї) протягом періоду лікування. Хворі 1б групи на додачу до стандартної терапії отримували анксиолітичний препарат мебікар у дозі 500 мг двічі на добу. Він пригнічує почуття страху, емоційної напруженості, тривоги і занепокоєння.

Критеріями виключення були міокардити і міокардіодистрофії, печінкова і ниркова недостатність, онкологічні захворювання (III–IV стадії), захворювання крові, дифузні захворювання сполучної тканини, ендогенні психічні розлади.

Антропометричні вимірювання включали визначення росту і маси тіла. Індекс маси тіла (ІМТ) розраховували за формулою: $ІМТ (кг/м^2) = \text{маса тіла (кг)} / \text{ріст (м}^2\text{)}$.

Усім обстежуваним проводили оцінку рівня стресу за опитувальником L. Reeder та шкалою сприйманого стресу-10. Для оцінки ступеня тривоги і депресії використовували госпітальну шкалу HADS. В опитувальнику для виявлення

Таблиця 1. Динаміка показників психосоціального стресу у хворих з постійною формою ФП у процесі лікування мебікаром

Група хворих	Постійна форма ФП (n = 16) (1а група)		Постійна форма ФП з мебікаром (n = 15) (1б група)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
<i>Чоловіки</i>				
Рівень стресу, бали				
Низький	6 (37,50%)	3 (18,75%)	1 (6,67%) p* < 0,01	1 (6,67%) p** > 0,05
Середній	2 (12,50%)	4 (25,0%)	4 (26,67%) p* > 0,05	8 (53,33%) p** < 0,05
Високий	4 (25,0%)	4 (25,0%)	6 (40,0%) p* > 0,05	0 (0,00%) p** > 0,05
<i>Жінки</i>				
Рівень стресу, бали				
Низький	1 (6,25%)	1 (6,25%)	0 (0,00%) p* > 0,05	0 (0,00%) p** > 0,05
Середній	2 (12,50%)	3 (18,75%)	3 (20,0%) p* > 0,05	6 (40,0%) p** > 0,05
Високий	2 (12,50%)	1 (6,25%)	3 (20,0%) p* > 0,05	0 (0,00%) p** > 0,05

Примітка. p* — Достовірність різниці показників до лікування; p** — достовірність різниці показників після лікування. Так само в табл. 2.

статусу тривоги і депресії представлено сім запитань з трьома варіантами відповіді. Інтерпретація даних результатів дозволяє диференціювати три категорії стану: норма, субклічний і клінічний рівень (0–7 балів – норма, відсутність розладу; 8–10 – можливий випадок тривоги/депресії; 11 і більше – імовірний випадок тривоги/депресії).

Діагностичну оцінку стану здоров'я проводили за допомогою опитувальника PHQ-15. При аналізі PHQ-15 використовували показники стану соматизації, що спостерігались упродовж останніх 4 тижнів. Серед них: біль у животі, спині, руках, ногах, суглобах, головний біль, запаморочення, непритомність, прискорене серцебиття, задишка, запор, відчуття дискомфорту в шлунку. Суму балів диференційовано за чотирма критеріями оцінювання. 0–4 – відсутність розладу; 5–9 – легкий розлад соматизації; 10–14 – помірний розлад та більше 15 – важкий розлад соматизації.

Вираженість симптомів депресії оцінювали за опитувальником PHQ-9: при сумі балів від 0–4 констатовано відсутність депресії, при 5–9 – легку депресивну симптоматику, при 10–14 – помірну депресивну симптоматику, при 15–19 – виражені депресивні розлади, 20–27 – депресію важкого ступеня. Крім того, аналізувались параметри соціальних факторів, які, ймовірно, впливають на здоров'я.

Статистична обробка результатів дослідження проводилася за допомогою пакета програми Statistica 6. Використовували стандартні критерії значущості: t-критерій Стьюдента і критерій Фішера (F) дисперсійного аналізу.

Результати та обговорення

При оцінці основних показників було встановлено, що за віком і зростом аналізовані групи достовірно не відрізнялися. Надмірна маса тіла

в 1б групі спостерігалася частіше (p* < 0,05) (p* – достовірність різниці показників до лікування), ніж у 1а групі. Слід зазначити, що у хворих 1б групи, порівняно з хворими 1а групи, ІМТ був збільшений і становив (33,77 ± 1,85) і (29,04 ± 1,35) відповідно (p* < 0,05). Тому у хворих 1б групи переважали ознаки абомінального типу ожиріння. Після лікування параметри ІМТ достовірно відрізнялися між порівнюваними групами (p** < 0,05) (p** – достовірність різниці показників після лікування).

Порівняння отриманих даних показало, що в 1а групі досліджуваних хворих, порівняно з 1б групою, було більше осіб з низьким рівнем стресу (37,25% і 6,67% відповідно, p* < 0,01). Встановлено, що на фоні психофармакотерапії пацієнти з кардіопатологією спостерігали редукцію з високого до середнього рівня стресу в 4 (25,0%) осіб 1а групи і 8 (53,33%) осіб 1б групи (p** < 0,05). Цікаво, що серед чоловіків ознаки гострого (розлучення, смерть чи тяжке захворювання близької людини, судовий процес над членом сім'ї) і хронічного (серйозні фінансові проблеми, тривалі погані стосунки з жінкою чи дітьми) психосоціального стресу зустрічалися значно частіше, ніж серед жінок (табл. 1).

На думку Р. Ларуса, ми можемо відчувати стрес не тільки через дуже важливі події, а й щоденні проблеми «занепокоєння», наприклад такі, як виступ перед великою аудиторією, втрата ключів, проблеми на роботі, вагітність.

Згідно отриманих даних шкали сприйманого стресу-10, високий рівень стресу діагностовано в 4 (26,67%) осіб 1б групи (p* < 0,01) порівняно з 1а групою. Для пацієнтів цієї групи характерний підвищений рівень тривожності, внутрішня конфліктність, недостатня усвідомленість та часті стресові ситуації. У пацієнтів 1б групи через 2 тиж регулярного прийому мебікару вдалося

Таблиця 2. Динаміка показників госпітальної шкали тривоги і депресії HADS у хворих з постійною формою ФП у процесі лікування мебікаром

Група хворих	Постійна форма ФП (n=16) (1а група)		Постійна форма ФП з мебікаром (n=15) (1б група)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
<i>Чоловіки</i>				
<i>Критерій оцінки тривоги, бали</i>				
Відсутність розладу (норма 0—7 балів)	5 (31,25%)	7 (43,75%)	1 (6,67%) $p^* > 0,05$	1 (6,67%) $p^{**} < 0,05$
Субклінічний рівень (можливий випадок) (8—10)	5 (31,25%)	4 (25,00%)	1 (6,67%) $p^* > 0,05$	8 (53,33%) $p^{**} > 0,05$
Клінічний рівень (ймовірний випадок) (11 і більше)	1 (6,25%)	0 (0,00%)	7 (46,67%) $p^* < 0,01$	0 (0,00%) $p^{**} > -$????
<i>Чоловіки</i>				
<i>Критерій оцінки депресії, бали</i>				
Відсутність розладу (норма 0—7 балів)	3 (18,75%)	6 (37,50%)	0 (0,00%) $p^* > 0,05$	2 (13,33%) $p^{**} > 0,05$
Субклінічний рівень (можливий випадок) (8—10)	5 (31,25%)	5 (31,25%)	2 (13,33%) $p^* > 0,05$	2 (13,33%) $p^{**} > 0,05$
Клінічний рівень (ймовірний випадок) (11 і більше)	3 (18,75%)	0 (0,00%)	7 (46,67%) $p^* < 0,01$	5 (33,33%) $p^{**} < 0,01$
<i>Жінки</i>				
<i>Критерій оцінки тривоги, бали</i>				
Відсутність розладу (норма 0—7 балів)	2 (12,50%)	3 (18,75%)	0 (0,00%) $p^* > 0,05$	1 (6,67%) $p^{**} > 0,05$
Субклінічний рівень (можливий випадок) (8—10)	1 (6,25%)	1 (6,25%)	2 (13,33%) $p^* > 0,05$	4 (26,67%) $p^{**} > 0,05$
Клінічний рівень (ймовірний випадок) (11 і більше)	2 (12,50%)	1 (6,25%)	4 (26,67%) $p^* > 0,05$	1 (6,67%) $p^{**} > 0,05$
<i>Жінки</i>				
<i>Критерій оцінки депресії, балів</i>				
Відсутність розладу (норма 0—7 балів)	1 (6,25%)	2 (12,50%)	1 (6,67%) $p^* > 0,05$	2 (13,33%) $p^{**} > 0,05$
Субклінічний рівень (можливий випадок) (8—10)	2 (12,50%)	3 (18,75%)	1 (6,67%) $p^* > 0,05$	2 (13,33%) $p^{**} > 0,05$
Клінічний рівень (ймовірний випадок) (11 і більше)	2 (12,50%)	0 (0,00%)	4 (26,67%) $p^* > 0,05$	2 (13,33%) $p^{**} > 0,05$

купірувати стресову симптоматику ($p^{**} < 0,05$). Серед жінок динаміка показників стресу не виявила достовірної різниці між групами порівняння до і після лікування ($p^* > 0,05$) ($p^{**} > 0,05$).

Госпітальна шкала HADS поряд з оцінкою рівня тривоги дозволяє визначити рівень депресії. У обстежуваній когорті чоловіків у 7 (46,367%) ($p^* < 0,01$) пацієнтів з постійною формою ФП, що отримували мебікар на момент анкетування, відзначалась клінічно виражена тривога. У 7 (46,67%) осіб 1б групи та 3 (18,75%) осіб 1а групи виявляли клінічно виражену депресивну симптоматику ($p^* < 0,01$). Представлено достовірне поліпшення досліджуваних показників депресії у чоловіків 1б групи ($p^{**} < 0,01$).

Y. Cheng і співавт. (2010) показали, що у жінок, робота яких висуває підвищені вимоги, тісно пов'язана з курінням, іншими ССЗ і депресивною симптоматикою. У жінок із СІХС у поєднанні з ФП 1а і 1б груп виявлено схильність до субклінічно вираженої тривоги ($p^* > 0,05$), однак без достовірної різниці між порівнюваними групами. Вираженість депресивних станів у жінок спостерігалася у 2 (12,50%) і 1 (6,67%) осіб 1а і 1б груп із субклінічним рівнем депресії

($p^* > 0,05$) та в 2 (12,50%) і 4 (26,67%) з клінічним рівнем, відповідно ($p^* > 0,05$) (табл. 2).

При оцінці за допомогою опитувальника стану здоров'я PHQ-15 у чоловіків 1а групи легкий розлад соматизації виявлено у 7 (43,75%) осіб, тоді як у хворих 1б групи цього не спостерігалось ($p^* < 0,01$). У жінок розлади соматизації виявилися статистично значимо нижчими за норму ($p^* > 0,05$). Призначення соматофармакотерапії і психофармакотерапії обстежуваним пацієнтам не виявило достовірної різниці між порівнюваними групами ($p^{**} > 0,05$).

За даними J.C. Varefoot, M. Schroll, у осіб з депресією ризик розвитку СІХС зростав удвічі вище, ніж у осіб без депресії. З метою виявлення її зв'язку у кардіологічних хворих використовували опитувальник PHQ-9. Встановлено, що у чоловіків 1а групи депресія легкого ступеня була в 7 (43,75%) осіб з постійною формою ФП, тоді як у осіб 1б групи цього не спостерігалось ($p^* < 0,01$). Констатовано, що у пацієнтів 1б групи мав місце виражений ступінь депресії у 5 (33,33%) хворих, порівняно з 1а групою ($p^* < 0,05$). У жінок двох груп картина щодо частоти розвитку депресії дещо відрізнялася.

Так, помірна депресивна симптоматика спостерігалась у третини хворих — 3 (20,0%), у половини — 2 (13,33%) були ознаки вираженого ступеня депресії та поодинокі випадки — 1 (6,67%) важкого ступеня ($p^* < 0,05$), без достовірної різниці між даними групами. Оцінка динаміки вираженості депресії до кінця 2-го тижня лікування показала статистично достовірне ($p^{**} < 0,01$) зниження проявів мінімальної депресії.

Порівняльний аналіз якості життя, умов праці і відпочинку показав високий індекс у 9 (56,25%) осіб з постійною формою ФП і у 2 (13,33%) з постійною формою ФП при додаванні анксиолітичної терапії ($p^* < 0,01$). Динаміка показників підтвердила, що пацієнти 1а групи мають вищий соціально-економічний рівень, ніж пацієнти 1б групи ($p^{**} < 0,05$).

Оцінено роль соціальних факторів, серед яких скорочення часу спільного проведення, вплив засобів масової інформації у відповідних групах обстежуваних ($p^* < 0,05$). Констатовано погіршення взаєморозуміння в обох групах хворих ($p^{**} < 0,01$).

Результати нашого дослідження свідчать про практичну необхідність розробки диференційованої терапії патохарактерологічних і психопатологічних розладів у пацієнтів з ФП. Дослід-

ження показали, що наявність тривожно-депресивної симптоматики у хворих з різними соматичними захворюваннями дозволяє прогнозувати низьку ефективність лікування основного захворювання.

Висновки

1. Аналіз оцінки схильності до хронічного стресу показує, що пацієнти з постійною формою фібриляції передсердь після лікування з додаванням мебікару мали позитивну динаміку в перебігу основного захворювання ($p^* < 0,05$).

2. Показники шкали тривоги і депресії HADS показали, що на фоні прийому препарату мебікару зменшується тривожно-депресивна симптоматика, покращується сон, зникають прояви внутрішнього напруження та тремтіння ($p^{**} < 0,01$).

3. За даними опитувальника PHQ-9, спостерігалось статистично достовірне ($p^{**} < 0,01$) зниження проявів мінімальної депресії.

4. Значення соціальних факторів також впливає на перебіг захворювання, серед яких погіршення взаєморозуміння ($p^{**} < 0,01$).

Перспективи подальших досліджень полягають у подальшому вивченні впливу мебікару на клініко-гемодинамічні ефекти лікування.

Конфлікту інтересів немає???. Участь авторів: ????

Список літератури

1. Беялов Ф.И. Депрессия, тревога и стресс у пациентов с ишемической болезнью сердца // Тер. архив.— 2017.— № 8.— С. 104—109.
2. Бурчинский С.Г. Фармакотерапевтические аспекты применения препарата Адаптол // Ліки.— 2002.— № 5 (6).— С. 20—24.
3. Генік С.М. Роль стрессу в розвитку захворювань // Галицький лікарський вісник.— 2007.— № 4.— С. 104—106.
4. Гирина О.Н. Применение дневного транквилизатора «Адаптол» в комплексной терапии пациентов высокого кардиоваскулярного риска: целесообразность, эффективность и безопасность // Укр. тер. журн.— 2010.— № 1.— С. 125—130.
5. Марута Н.А. Тревожные расстройства в структуре психосоматической патологии (клинические проявления, диагностика, терапия) // Здоров'я України.— 2016.— № 13—14 (386—387).— С. 36—37.
6. Медведев В.Э. Психосоматические корреляции при фибрилляции предсердий // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.— 2011.— № 4.— С. 45—49.
7. Погосова Н.В. Тревожные расстройства в кардиологической

- практике: состояние проблемы // Рос. кардиол. журн.— 2010.— № 5 (85).— С. 98—102.
8. Сидоренко Г.И. Определение фаз стресса в клинической кардиологии // Кардиология.— 2012.— № 12 (4).— С. 40—44.
9. Ding W.Y., Gupta D. Physician Estimation of Thrombotic and Bleeding Risks in Atrial Fibrillation: Let's Talk About Sex // Canadian J. Cardiol.— 2019.— Vol. 35 (2).— P. 145—146. doi: 10.1016/j.cjca.2018.12.011.
10. Henderson D.F., Qvick T.L. A century of Stress: Stress Theories and Preventive Management in a Global Context // Organizational Psychology.— 2015.— Vol. 5 (3).— P. 10—25.
11. Kivimaki M., Nyberg S.T. Long working hour as a risk factor for atrial fibrillation: a multi-cohort study // Eur. Heart J.— 2017.— Vol. 38 (34).— P. 2621—2628. doi: 10.1093/eurheartj/ehx324.
12. Lagrauw H.M. Acute and chronic psychological stress as risk factors for cardiovascular disease: insights gained from epidemiological, clinical and experimental studies // Brain. Behavior. Immunity.— 2015.— Vol. 50.— P. 18—30. doi: 10.1016/j.bbi.2015.08.007.
13. Xie W., Santulli G. Mitochondrial oxidative stress promotes atrial fibrillation // Sci Rep.— 2015.— Vol. 14 (5).— P. 11427. doi: 10.1038/srep11427.

Л.В. Середюк¹, И.П. Вакалюк¹, Г.В. Кернякевич², Н.М. Кулаец¹

¹Ивано-Франковский национальный медицинский университет

²Областной клинический кардиологический центр г. Ивано-Франковска

Ефективність застосування мебікару в корекції психоемоціонального фону у хворих стабільної ішемічної хворобою серця з постійною формою фібриляції передсердь

Цель работы — оценить динамику психоэмоционального фона под влиянием приема анксиолитического препарата мебикара.

Матеріали і методи. Под наблюдением находился 31 пациент со стабильной ишемической болезнью сердца (СИХС) в сочетании с фибрилляцией предсердий (ФП). Пациентов разделили на две группы: 1а — больные СИХС с постоянной формой ФП, которые получали стандартную терапию (обследованы 16 пациентов), 1б — больные СИХС с постоянной формой ФП, получавшие анксиолитическую терапию (обследованы 15 пациентов). Для оценки склонности к хроническому стрессу использовали опросник L. Reeder и шкалу воспринимаемого стресса-10, а для анализа степени тревоги и депрессии применялась госпитальная шкала HADS и PHQ-9. Оценивали состояние здоровья с помощью опросника PHQ-15. Анализ факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний проводили по анкете А.С. Чабана.

Результаты и обсуждение. Результаты показали, что низкий уровень стресса был обнаружен только у 37,5% пациентов 1а группы, тогда как у пациентов 1б группы он составил 6,67% ($p < 0,01$). Отмечена положительная динамика лечения больных анксиолитическим препаратом у мужчин 1б группы ($p < 0,05$). Высокий стресс у мужчин с СИХС в сочетании с ФП (26,67%) отмечался чаще, чем у женщин (13,33%) ($p < 0,01$). В целом 46,67% мужчин имели клинически выраженную тревожно-депрессивную симптоматику ($p < 0,01$). Продемонстрирована возможная разница показателей депрессии у 1б группы после проведенного лечения ($p < 0,01$). Аналогичная картина обнаружена относительно выраженности депрессии у 33,33%, соответственно ($p < 0,05$). У женщин с СИХС в сочетании с ФП 1а и 1б групп обнаружена склонность к субклинически выраженной тревоге ($p > 0,05$). Оценена роль социальных факторов, среди которых сокращение времени совместного проведения, влияние средств массовой информации в соответствующих группах обследованных ($p < 0,05$). Констатировано ухудшение взаимопонимания в обеих группах больных ($p < 0,01$) после проведенного лечения. Выводы. Таким образом, оценка психосоматического статуса пациентов с СИХС в сочетании с ФП является одним из важных направлений в современной медицине, поскольку своевременное выявление и коррекция клинически выраженного стресса, тревоги и депрессии может улучшить качество жизни лиц, страдающих основным заболеванием. Поэтому включение мексикара в базовую фармакотерапию больных СИХС в сочетании с ФП может быть актуальным и перспективным в кардиологии.

Ключевые слова: депрессия, тревога, хронический стресс, фибрилляция предсердий, стабильная ишемическая болезнь сердца, скрининг, мексикар.

L.V. Seredyuk¹, I.P. Vakalyuk¹, G.V. Kernyakevich², N.M. Kulayets¹

¹Ivano-Frankivsk National Medical University

²Regional Clinical Cardiology Center of Ivano-Frankivsk

The effectiveness of using a mebicar in correction of the psychoemotional background in patients with stable ischemic heart disease with a constant form of atrial fibrillation

Objective — to assess the dynamics of the psycho-emotional background under the influence of taking anxiolytic drug mebicar.

Materials and methods. Observations were performed in 31 patients with stable ischemic heart disease (SIHD) in combination with atrial fibrillation (AF). The patients were divided into 2 groups: 1a — patients with SIHD with a constant form of AF who received standard therapy (16 patients were examined), 1b — patients with continuous AF form receiving anxiolytic therapy (15 patients were examined). To assess the susceptibility of chronic stress, the L. Reeder questionnaire and perceived stress-10 were used, and the hospital scale HADS and PHQ-9 were used to analyze the degree of anxiety and depression. Assessed the health status using the PHQ-15 questionnaire. The analysis of the risk factors for cardiovascular disease was carried out according to the questionnaire O.S. Chaban.

Results and discussion. The results showed that low stress was found in only 37.50% of patients in group 1a, while in group 1b it was 6.67% ($p^* < 0.01$). The positive dynamics of treatment of patients with anxiolytic drug in men 1b group ($p^{**} < 0.05$) was noted. High stress among men with SIHD in combination with AF (26.67%) was noted more frequently than in women (13.33%) ($p^* < 0.01$). Overall, 46.67% of men had clinically expressed anxiety-depressive symptoms. ($p^* < 0.01$). The probable difference in the rates of depression in group 1b after treatment was demonstrated ($p^{**} < 0.01$). A similar pattern was detected for the severity of depression in 33.33% — respectively ($p^* < 0.05$). Among women with SIHD, in combination with AF in 1a and 1b groups, there was a tendency to subclinically expressed anxiety ($p^* > 0.05$). Evaluated the role of social factors, including reducing the time of concurrent conduct, the influence of the media in the respective groups of surveyed ($p^* < 0.05$). The deterioration of understanding in both groups of patients ($p^{**} < 0.01$) after the treatment was observed.

Conclusions. Thus, the assessment of the psychosomatic status of patients with SIHD in combination with AF is one of the important directions in modern medicine, since timely detection and correction of clinically expressed stress, anxiety and depression can improve the quality and life expectancy of people with major illness. Therefore, the inclusion of a mebicar in the basic pharmacotherapy of patients with SIHD in combination with AF can be relevant and promising in cardiology.

Key words: depression, anxiety, chronic stress, atrial fibrillation, stable ischemic heart disease, screening, mebicar.

Галектин-3 — новий біомаркер хронічної серцевої недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця із супутньою гастроезофагеальною рефлюксною хворобою



**О.А. Опарін,
А.С. Внукова**

Харківська
медична академія
післядипломної освіти

Мета роботи — вивчення ролі біомаркера хронічної серцевої недостатності (ХСН) галектину-3 (Г-3) у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) із супутньою гастроезофагеальною рефлюксною хворобою (ГЕРХ).

Матеріали та методи. До дослідження було залучено 100 пацієнтів. Першу групу склали 60 осіб (43 (71,7%) чоловіки, 17 (28,3%) жінок) у віці від 42 до 60 років (у середньому $(53,79 \pm 3,9)$ року) із ІХС та супутньою неерозивною формою ГЕРХ. Другу групу склали 40 осіб (28 (70%) чоловіків, 12 (30%) жінок) у віці від 39 до 60 років (у середньому $(53,0 \pm 4,6)$ року), хворих на ІХС без супутньої патології. Контролем слугували 20 практично здорових осіб того ж віку ($(47 \pm 6,1)$ року) і тієї ж статі (7 (35%) чоловіків, 13 (65%) жінок). Діагноз ІХС встановлено згідно МКХ-10, Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної та третинної медичної допомоги «Стабільна ішемічна хвороба серця», Рекомендацій Європейського товариства кардіологів з лікування стенокардії (2013), а ГЕРХ — згідно МКХ-10 та Рекомендацій Монреальського консенсусу (2006). Вимірювання АТ проводилося за методом Шипіоне Ріва-Роччі у модифікації Короткова тонометром Microlife BP AG1–20 (Швейцарія) після 10-хвилинного відпочинку в положенні сидячи або лежачи для встановлення цифр систолічного АТ. Для кількісного визначення людського Г-3 імуноферментним аналізом був використаний набір «Галектин-3» Bender MedSystems (Австрія). Усі отримані дані було внесено в електронну базу, статистичну обробку даних проводили методами варіаційної та непараметричної статистики медико-біологічного профілю за допомогою пакета статистичних програм Exel for Windows, Statistika 6.0 і SPSS Statistics. Статистичну достовірність оцінювали за t-критерієм Стьюдента та t-критерієм Вілкоксона, різниця вважалась достовірною при $p < 0,05$.

Результати та обговорення. Отримані в ході дослідження дані свідчать про те, що рівень Г-3 достовірно вищий у пацієнтів із стабільною стенокардією III ФК, порівняно з I та II ФК. Також на рівень Г-3 достовірно впливає стадія та ступінь гіпертонічної хвороби, про що свідчать показники обох груп дослідження. Достовірно збільшення рівня Г-3 спостерігається у хворих на ХСН II А стадії, порівняно з пацієнтами із ХСН 0 та I стадій, що свідчить про більш виражену серцеву недостатність у цих пацієнтів, тоді як рівень Г-3 у хворих на ХСН I стадії достовірно менший, ніж у хворих II А стадії, але достовірно вищий, ніж у пацієнтів із ХСН 0 стадії в обох групах дослідження.

Висновки. Біомаркер Г-3 доцільно використовувати для визначення серцевої недостатності як при захворюваннях серцево-судинної системи, так і при інших патологіях, які супроводжуються розвитком ХСН.

Ключові слова:

ішемічна хвороба серця, гастроезофагеальна рефлюксна хвороба, галектин-3, хронічна серцева недостатність.

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

С
а
6
E-mail:

Стаття надійшла до редакції
31 серпня 2018 р.

Дані про авторів: ім'я, по батькові, службова адреса, е-мейл

Останніми роками все більше уваги приділяється хворобам, пов'язаним з хронічним стресом та, насамперед, їхньому поєднаному перебігу [17]. У сучасному світі ішемічна хвороба серця (ІХС) все ще займає одне з лідируючих місць серед найпоширеніших захворювань [12, 22], а одне з провідних місць серед супутньої патології належить гастроєзофагеальній рефлюксі хворобі (ГЕРХ). Одним з атипичних проявів ГЕРХ є кардіальний синдром, який включає в себе біль у грудях за типом кардіалгії та розвиток функціональних порушень ритму, які зазвичай не пов'язані з органічною патологією [12]. Одночасний перебіг даних нозологій, з одного боку, істотно ускладнює клінічну картину одна одної, так і видозмінює її, що значно утруднює своєчасне встановлення діагнозу [22, 24]. Хронічна серцева недостатність (ХСН) є однією з найбільш мінливих клінічних характеристик перебігу даної коморбідної патології. ХСН являє собою складний клінічний синдром з багатокомпонентним патогенезом, який формується внаслідок ушкодження міокарда різної етіології, що призводить, як правило, до прогресуючої систолічної і/або діастолічної дисфункції лівого шлуночка (ЛШ) і дисбалансу між гемодинамічною потребою організму та можливостями серця, хронічної гіперактивації нейрогуморальних систем [1, 3]. Нині дуже актуальним є пошук і вивчення нових біологічних маркерів ХСН, які можуть бути корисним інструментом контролю ефективності фармакотерапії, ранньої діагностики захворювання, прогнозу його клінічних результатів і відігравати важливу роль в стратифікації ризику пацієнтів [8]. На сьогодні в клінічній практиці як біомаркер ХСН використовується мозковий натрійуретичний пептид. Але через те, що він залежить від багатьох показників (стать, вік, вага, наявність у пацієнта хронічної ниркової недостатності або фібриляції передсердь) [8, 11], актуальним є вивчення нового біомаркера, такого як галектин-3 (Г-3). Останній належить до сімейства галектинів, які є β -галактозидними зв'язуючими білками, специфічно зв'язуючись з глікопротеїнами та N-ацетил-d-лактозаміндисахаридом [21]. Г-3 широко представлений у тканинах людини, включаючи епітеліальні й ендотеліальні клітини, всі види імунних клітин (макрофаги, моноцити, дендритні клітини, еозинофіли, тучні клітини, природні кілери та активовані Т- і В-клітини) та сенсорні нейрони [6], в основному виробляється активованими макрофагами, тучними клітинами, нейтрофілами та еозинофілами [9]. Є основним активатором серцевого фіброзу, що значно виражений у фіброзних тканинах та підвищується

при хронічних запальних процесах [14]. Рівень Г-3 корелює з факторами ризику серцево-судинних захворювань, що пов'язані з хронічними запальними станами, такими як гіпертензія, діабет або ожиріння, і підвищуються при серцевій недостатності [19]. Завдяки тому, що Г-3 є стабільним біомаркером і не пов'язаний з віком, індексом маси тіла або статтю [7, 10], він є рекомендованим біомаркером, який може використовуватися у хворих на серцево-судинні захворювання [15, 16, 20]. Разом з тим, перебіг ХСН, механізми її формування та прояви не можуть не впливати на розвиток ІХС та супутньої ГЕРХ. Тому актуальним є подальше визначення ролі Г-3 як біомаркера ХСН у хворих на ІХС із супутньою ГЕРХ.

Мета роботи — вивчення ролі біомаркера хронічної серцевої недостатності галектина-3 у хворих на ішемічну хворобу серця із супутньою гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою.

Матеріали та методи

До дослідження було залучено 100 пацієнтів. Першу групу склали 60 осіб (43 чоловіки та 17 жінок) у віці від 42 до 60 років із ІХС та супутньою неерозивною формою ГЕРХ. Діагноз ІХС виставлено згідно МКХ-10, Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної та третинної медичної допомоги «Стабільна ішемічна хвороба серця» [4, 23], Рекомендацій Європейського товариства кардіологів з лікування стенокардії (2013) [2], а ГЕРХ згідно МКХ-10 та рекомендацій Монреальського консенсусу (2006 г.) [5]. Критеріями включення були: вік пацієнта від 35 до 60 років, стабільна стенокардія напруги І–ІІІ ФК та хронічна серцева недостатність 0–ІІ А стадій із збереженою фракцією викиду (ФВ) лівого шлуночка, неерозивна форма ГЕРХ. У цю групу не було включено пацієнтів з іншою супутньою патологією, зокрема ожирінням, інсулінорезистентністю, цукровим діабетом, хронічним обструктивним захворюванням легень, гострим коронарним синдромом. Другу групу склали 40 осіб (28 чоловіків та 12 жінок) у віці від 39 до 60 років, хворих на ІХС без супутньої патології. Контролем слугували 20 практично здорових осіб того ж віку і статі. В ході дослідження було виконано обстеження пацієнтів на клінічних базах кафедри терапії, ревматології та клінічної фармакології Харківської медичної академії післядипломної освіти та на базі КЗОЗ «Харківська міська лікарня № 8». Дослідження було схвалено рішенням Інституційного етичного комітету Харківської медичної академії післядипломної освіти та клінічних баз. Письмову інформовану згоду було отримано від усіх

Таблиця 1. Клінічна характеристика груп

Клінічна характеристика		Група 1 (n = 60)	Група 2 (n = 40)	Група контролю (n = 20)
Вік		53,79 ± 3,9	53,0 ± 4,6	47 ± 6,1
Стать	Чоловіки (%)	43 (71,7)	28 (70)	7 (35)
	Жінки (%)	17 (28,3)	12 (30)	13 (65)
Стабільна стенокардія напруги	I ФК (%)	0 (0)	2 (5)	-
	II ФК (%)	9 (15)	9 (22,5)	-
	III ФК (%)	51 (85)	29 (72,5)	-
Гіпертонічна хвороба	I ступеня 1 стадії (%)	2 (3,3)	1 (2,5)	-
	I ступеня 2 стадії (%)	0 (0)	1 (2,5)	-
	II ступеня 2 стадії (%)	36 (60)	21 (52,5)	-
	II ступеня 3 стадії (%)	22 (36,7)	17 (42,5)	-
Хронічна серцева недостатність	0 ступеня (%)	5 (8,3)	5 (12,5)	-
	I ступеня (%)	22 (36,7)	12 (30)	-
	II А ступеня (%)	33 (55)	23 (57,5)	-
САТ, мм рт. ст.		147,8 ± 14,9	145,63 ± 15,13	116 ± 4,8
ДАТ, мм рт. ст.		90,58 ± 8,53	89 ± 7,75	74,5 ± 4,95
Галектин-3, нг/мг		7,62 ± 4,79	5,57 ± 2,37	1,78 ± 0,79

суб'єктів дослідження. Вимірювання АТ проводилося за методом Шипіоне Ріва-Роччі у модифікації Короткова тонометром Microlife BP AG1-20 (Швейцарія) після 5-хвилинного відпочинку в положенні сидячи. Для кількісного визначення людського Г-3 імуноферментним аналізом було використано набір «Галектин-3» Bender MedSystems (Австрія). Усі отримані дані було внесено в електронну базу, статистичну обробку даних проводили методами варіаційної та непараметричної статистики медико-біологічного профілю за допомогою пакета статистичних програм Exel for Windows, Statistika 6.0 і SPSS Statistics. Статистичну достовірність оцінювали за t-критерієм Стьюдента та t-критерієм Вілкоксона, різниця вважалась достовірною при $p < 0,05$.

Результати та обговорення

Вік пацієнтів першої групи на початок дослідження становив від 42 до 60 років, у середньому (53,79 ± 3,9) року, в другій групі — від 39 до 60 років, у середньому (53,0 ± 4,6) року. Вік групи контролю склав від 35 до 60 років, у середньому (47 ± 6,1) року. Кількість чоловіків у першій групі склала 43 (71,7%), жінок — 17 (28,3%). У другій групі чоловіків було 28 (70%), жінок — 12 (30%). Кількість чоловіків у групі контролю склала 7 (35%), жінок — 13 (65%). У першій групі кількість пацієнтів із стабільною стенокардією напруги I ФК склала 0 (0%), II ФК — 9 (15%), III ФК — 51 (85%). Серед пацієнтів другої групи стабільна стенокардія напруги I ФК спостерігалась у 2 (5%), II ФК у 9 (22,5%), III ФК у 29 (72,5%) пацієнтів. У першій групі дослідження

гіпертонічну хворобу (ГХ) I ступеня 1 стадії виявлено у 2 (3,3%), ГХ I ступеня 2 стадії — у 0 (0%), ГХ II ступеня 2 стадії — у 36 (60%), ГХ II ступеня 3 стадії — у 22 (36,7%) пацієнтів. У другій групі ГХ I ступеня 1 стадії була у 1 (2,5%), ГХ I ступеня 2 стадії також у 1 (2,5%), ГХ II ступеня 2 стадії — у 21 (52,5%), ГХ II ступеня 3 стадії — у 17 (42,5%) пацієнтів. ХСН 0 ступеня серед пацієнтів першої групи було діагностовано у 5 (8,3%), ХСН I ступеня — у 22 (36,7%), ХСН II А ступеня — у 33 (55%) осіб. У другій групі ХСН 0 ступеня було виявлено у 5 (12,5%), ХСН I ступеня — у 12 (30%), ХСН II А ступеня — у 23 (57,5%) пацієнтів. Середні значення систолічного артеріального тиску (САТ) у першій групі склали (147,8 ± 14,9) мм рт. ст., діастолічного артеріального тиску (ДАТ) — (90,58 ± 8,53) мм рт. ст. У другій групі САТ склав (145,63 ± 15,13) мм рт. ст., ДАТ — (89 ± 7,75) мм рт. ст. У групі контролю САТ становив у середньому (116 ± 4,8) мм рт. ст., ДАТ — (74,5 ± 4,95) мм рт. ст. При визначенні рівня Г-3 у першій групі дослідження середні показники склали (7,62 ± 4,79) нг/мг, у другій групі цей показник становив (5,57 ± 2,37) нг/мг, у групі контролю — (1,78 ± 0,79) нг/мг (табл. 1).

При дослідженні рівня Г-3 у залежності від ФК стабільної стенокардії були встановлені наступні показники. Середній рівень Г-3 у хворих на стенокардію напруги I ФК (n = 2) склав (1,95 ± 0,05) нг/мг, II ФК (n = 18) — (3,62 ± 0,15) нг/мг, III ФК (n = 80) — (7,47 ± 4,03) нг/мг. Отримані результати вказують на достовірну різницю ($p < 0,05$) між рівнем Г-3 у хворих із стабільною стенокардією II ФК та III ФК (табл. 2).

Таблиця 2. Рівень галектину-3 залежно від ФК стенокардії напруги, нг/мг

Біомаркер	Стенокардія напруги	
	II ФК (n = 18)	III ФК (n = 80)
Г-3	3,62 ± 0,15*	7,47 ± 4,03

Примітка. *p < 0,05, достовірність відмінностей між II ФК та III ФК.

Таблиця 3. Рівень галектину-3 залежно від стадії та ступеня ГХ, нг/мг

Біомаркер	Гіпертонічна хвороба	
	II ступінь 2 стадія (n = 57)	II ступінь 3 стадія (n = 39)
Г-3	5,8 ± 2,58*	8,57 ± 5,31

Примітка. *p < 0,05, достовірність відмінностей між ГХ II стадії 2 ступеня та ГХ II стадії 3 ступеня.

Таблиця 4. Рівень галектину-3 у залежності від стадії хронічної серцевої недостатності, нг/мг

Біомаркер	Хронічна серцева недостатність		
	0 ступінь (n = 10)	I ступінь (n = 34)	II А ступінь (n = 56)
Г-3	2,31 ± 0,39*	4,85 ± 1,64	8,24 ± 4,58

Примітка. *p < 0,01, достовірність відмінностей між стадіями ХСН.

При дослідженні рівня Г-3 залежно від стадії та ступеня ГХ були встановлені наступні показники. Серед хворих на ГХ I ступеня 1 стадії (n = 3) середній рівень Г-3 склав (4,6 ± 0,93) нг/мг, ГХ I ступеня 2 стадії (n = 1) рівень Г-3 склав 2,0 нг/мг. У пацієнтів з ГХ II ступеня 2 стадії (n = 57) рівень Г-3 склав (5,8 ± 2,58) нг/мг, а серед хворих на ГХ II ступеня 3 стадії (n = 39) середній рівень становив (8,57 ± 5,31) нг/мг. Отримані дані свідчать про достовірну різницю (p < 0,05) між рівнем Г-3 у хворих на ГХ II ступеня 2 стадії та хворих на ГХ II ступеня 3 стадії (табл. 3).

При дослідженні рівня Г-3 залежності від стадії серцевої недостатності у хворих на ХСН 0 ступеня (n = 10) він склав у середньому (2,31 ± 0,39) нг/мг, у пацієнтів із ХСН I ступеня (n = 34) – (4,85 ± 1,64) нг/мг, а у хворих на ХСН II А ступеня (n = 56) цей показник склав (8,24 ± 4,58) нг/мг. Отримані дані свідчать про достовірне збільшення рівня Г-3 у хворих на ХСН II А ступеня, як у порівнянні з 0 ступенем, так і I ступенем. Водночас рівень Г-3 у хворих на ХСН I ступеня достовірно менший, ніж у хворих на II А ступеня, але достовірно вищий, ніж у пацієнтів із ХСН 0 ступеня (p < 0,01) (табл. 4).

Таким чином, отримані дані свідчать про те, що рівень Г-3 достовірно вищий у пацієнтів зі стабільною стенокардією III ФК, як порівняно

з II ФК, так і I ФК. Також на рівень Г-3 достовірно впливає стадія та ступінь ГХ, про що свідчать показники в обох групах дослідження. Подібні дані були отримані в дослідженні С. Дагхара (2017) [2], де зазначається, що рівень Г-3 збільшувався у пацієнтів з прогресуючою гіпертонічною хворобою (ГХ II–III ступеня) та стенокардією напруги III ФК. Достовірно збільшення рівня Г-3 спостерігається у хворих на ХСН II А ступеня як у порівнянні з пацієнтами із ХСН 0 ступеня, так і ХСН I ступеня, що свідчить про більш виражену серцеву недостатність у цих пацієнтів. Тоді як рівень галектину-3 у хворих на ХСН I ступеня достовірно менший, ніж у хворих на II А ступеня, але достовірно вищий, ніж у пацієнтів із ХСН 0 ступеня в обох групах дослідження. Ці дані підтверджуються іншим дослідженням – В.Й. Целуйко та співавт. (2014) [5], в якому концентрація Г-3 зростала в міру збільшення тяжкості ХСН, але не залежала від її етіології. Ф.Т. Агеев та співавт. (2011) [1] показали, що рівень Г-3 зростає у пацієнтів із зниженою ФВ лівого шлуночка незалежно від етіології серцевої недостатності. Водночас, у нашому дослідженні спостерігається зростання рівня Г-3 також і серед пацієнтів із ХСН II–III ФК, але із збереженою ФВ лівого шлуночка. Взаємозв'язок між ФВ та рівнем Г-3 у своєму дослідженні відобразили Х.Юн та співавт. (2015) [25], де була виявлена більш сильна кореляція між рівнем Г-3 та несприятливим результатом у пацієнтів із ХСН та збереженою ФВ лівого шлуночка. R. Dong та співавт. (2018) [10] показали, що Г-3 може бути використаний для діагностики не лише серцево-судинних захворювань, а й інших патологій, що супроводжуються запаленням та фіброзом, зокрема проблем шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Відомо, що порушення судинного тонузу призводить до зниження тканинної резистентності стравоходу та порушення функції нижнього стравохідного сфінктера, що є одним з головних факторів виникнення ГЕРХ. У дослідженні А.М. Park та співавт. (2016) [18] показано роль Г-3 у вродженому імунитеті до інфекції та колонізації ШКТ бактерією *Helicobacter pylori*. На сьогодні питання про роль *Helicobacter pylori* у розвитку ГЕРХ досі є відкритим. Зважаючи на те, що в сучасному світі майже не буває монопатології, існує зацікавленість вивчення характеристик і потенційного терапевтичного застосування Г-3 при супутніх захворюваннях. Проведене нами дослідження рівня Г-3 у пацієнтів з ХСН та супутніми ІХС та ГЕРХ відображає значимість визначення цього біомаркера, в тому числі у пацієнтів з цією коморбідною патологією.

Висновки

1. Показано, що рівень галектину-3 достовірно вищий у пацієнтів із стабільною стенокардією ІІІ ФК, як порівняно з ІІ ФК, так і І ФК серед пацієнтів обох груп дослідження.

2. У хворих на ІХС та супутню ГЕРХ, як і в осіб тільки з ІХС, рівень галектину-3 серед хворих на ГХ ІІ ступеня 3 стадії достовірно вищий порівняно з іншими варіантами ГХ.

3. Серед хворих на ХСН ІІ А ступеня виявлено достовірно більший показник Г-3, як у порівнянні з хворими на ХСН 0 ступеня, так і ХСН І ступеня, що свідчить про найбільш виражену серцеву недостатність у цієї групи пацієнтів. Водночас рівень галектину-3 у пацієнтів з ХСН І ступеня хоч і нижчий, ніж у хворих на ХСН ІІ А ступеня, але достовірно істотно вищий, ніж у пацієнтів з ХСН 0 ступеня.

4. Біомаркер Галектин-3 доцільно використовувати для визначення серцевої недостатності як при захворюваннях серцево-судинної системи, так і при інших патологіях, які супроводжуються розвитком хронічної серцевої недостатності.

Конфлікт інтересів відсутній. Участь авторів: концепція і дизайн дослідження — О.А. Опарін; збір і обробка матеріалу — А.С. Внукова; написання статті — О.А. Опарін, А.С. Внукова; редагування статті — О.А. Опарін.

Список літератури

- Агеев Ф.Т., Азизова А.Г. Галектин-3 — новый биохимический маркер сердечной недостаточности // Сердечная недостаточность.— 2011.— № 12 (2).— С. 108—114.
- Дагхар С. Прогностическое значение уровня галектина-3 у больных гипертрофической кардиомиопатией // Медицина неотложных состояний.— 2017.— № 1.— С. 151—158.
- Максимов М.П. и др. Галектин-3 — новый биомаркер хронической сердечной недостаточности // Атмосфера. Новости кардиологии.— 2014.— № 3.
- Стабільна ішемічна хвороба серця [Інтернет]. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Наказ МОЗ України № 152 від 2016 Берез. 2. Київ: Міністерство охорони здоров'я України; 2016 [цитовано 2018 Листопа. 2]. Доступно на: http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2016_152_IHS/2016_152_YKPMO_IHS.pdf.
- Целуйко В.Й., Матвійчук Н.В., Кіношенко К.Ю. Галектин-3 у хворих на хронічну серцеву недостатність // Укр. кардіол. журн.— 2014.— № 3.— С. 77—81.
- Calvier L., Miana M., Reboul P. et al. Galectin-3 mediates aldosterone-induced vascular fibrosis // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.— 2013.— Vol. 33 (1).— P. 67—75. doi: 10.1161/ATVANA.112.300569.
- Chow S.L., Maisel A.S., Anand I. et al. Role of Biomarkers for the Prevention, Assessment, and Management of Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation.— 2017.— Vol. 135 (22).— P. e1054—e1091. doi: 10.1161/CIR.0000000000000490.
- Clementy N., Piver E., Bisson A. et al. Galectin-3 in Atrial Fibrillation: Mechanisms and Therapeutic Implications // Int. J. Mol. Sci.— 2018.— Vol. 19 (4).— pii: E976. doi: 10.3390/ijms19040976.
- De Boer R.A., van Veldhuisen D.J., Gansevoort R.T. et al. The fibrosis marker galectin-3 and outcome in the general population // J. Intern. Med.— 2012.— Vol. 272 (1).— P. 55—64. doi: 10.1111/j.1365-2796.2011.02476.x.
- Dong R., Zhang M., Hu Q. et al. Galectin-3 as a novel biomarker for disease diagnosis and a target for therapy (Review) // Int. J. Mol. Med.— 2018.— Vol. 41 (2).— P. 599—614. doi: 10.3892/ijmm.2017.3311.
- Felipe de Oliveira F.L., Gatto M., Bassi N. et al. Galectin-3 in autoimmunity and autoimmune diseases // Exp. Biol. Med. (Maywood).— 2015.— Vol. 240 (8).— P. 1019—1028. doi: 10.1177/1535370215593826.
- Frieling T., Bergdoldt G., Allescher H.D., Riemann J.F. Chest pain — not always the heart! Clinical impact of gastrointestinal diseases in non-cardiac chest pain // Z. Gastroenterol.— 2015.— Vol. 53 (2).— P. 120—124.
- Gesualdo M., Scicchitano P., Carbonara S. The association between cardiac and gastrointestinal disorders: causal or casual link? // Cardiac and Gastrointestinal Disorders.— 2016.— Vol. 00.— P. 1—9.
- Meeusen J.W., Johnson J.N., Gray A. et al. Soluble ST2 and galectin-3 in pediatric patients without heart failure // Clin. Biochem.— 2015.— Vol. 48 (18).— P. 1337—1340. doi: 10.1016/j.clinbiochem-2015.08.007.
- Meyer A., Weithaeuser A., Steffens D. et al. Inhibition of platelet function with clopidogrel is associated with a reduction of inflammation in patients with peripheral artery disease // Cardiovasc. Revasc. Med.— 2016.— Vol. 17 (3).— P. 169—175. doi: 10.1016/j.carrev.2016.01.010.
- Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S. et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology // Eur. Heart J.— 2013.— Vol. 34 (38).— P. 2949—3003. doi: 10.1093/eurheartj/ehz296.
- Oparin A., Vnuкова A. The Role of Endothelial Dysfunction in the Mechanism of Gastroesophageal Reflux Disease Development in Patients with Ischemic Heart Disease // Acta Clin. Croatica.— 2017.— Vol. 56 (4).— P. 635—639.
- Park A.M., Hagiwara S., Hsu D.K. et al. Gal-3 Plays an important role in innate immunity to gastric infection by helicobacter pylori // Infect. Immun.— 2016.— Vol. 84 (4).— P. 1184—1193. doi: 10.1128/IAI.01299-15.
- Schindler E.I., Szymanski J.J., Hock K.G. et al. Short- and long-term biologic variability of galectin-3 and other cardiac biomarkers in patients with Stable heart failure and healthy adults // Clin. Chem.— 2016.— Vol. 62 (2).— P. 360—366. doi: 10.1373/clinchem.2015.246553.
- Scicchitano S., Lavra L., Morgante A. et al. Galectin-3: One Molecule for an Alphabet of Diseases, from A to Z // Int. J. Mol. Sci.— 2018;19(2). pii: E379. doi: 10.3390/ijms19020379.
- Sharma U.C., Pokharel S., van Brakel T.J. et al. Galectin-3 marks activated macrophages in failure-prone hypertrophied hearts and contributes to cardiac dysfunction // Circulation.— 2004.— Vol. 110 (19).— P. 3121—3128.
- Timmis A., Townsend N., Gale C et al.; ESC Scientific Document Group. European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2017. Eur Heart J. 2018.— Vol. 39 (7).— P. 508—579. doi: 10.1093/eurheartj/ehx628.
- Vakil et al. The Montreal Definition and Classification of GERD // Am. J. Gastroenterol.— 2006.— Vol. 101.— P. 1900—1920.
- Vanhoutte P.M. et al. Endothelial dysfunction and vascular disease—a 30th anniversary update // Acta Physiologica.— 2017.— Vol. 219 (1).— P. 22—96.
- Yu X., Sun Y., Zhao Y. et al. Prognostic value of plasma galectin-3 levels in patients with coronary heart disease and chronic heart failure // Int. Heart J.— 2015.— Vol. 56 (3).— P. 314—318 doi: 10.1536/ihj.14-304.

А.А. Опарин, А.С. Внукова

Харьковская медицинская академия последиипломного образования

Галектин-3 — новый биомаркер хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца с сопутствующей гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью

Цель работы — изучение роли биомаркера хронической сердечной недостаточности (ХСН) Галектина-3 (Г-3) у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) с сопутствующей гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ).

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 100 пациентов. Первую группу составили 60 человек (43 (71,7%) мужчины, 17 (28,3%) женщины) в возрасте от 42 до 60 лет (в среднем $53,79 \pm 3,9$) года) с ИБС и сопутствующей неэрозивной формой ГЭРБ. Вторую группу составили 40 человек (28 (70%) мужчин, 12 (30%) женщин) в возрасте от 39 до 60 лет (в среднем $53,0 \pm 4,6$) года), больных ИБС без сопутствующей патологии. Контролем служили 20 практически здоровых лиц того же возраста (в среднем $47 \pm 6,1$) года) и пола (7 (35%) мужчин, 13 (65%) женщин). Диагноз ИБС поставлен согласно МКБ-10, Унифицированному клиническому протоколу первичной, вторичной и третичной медицинской помощи «Стабильная ишемическая болезнь сердца», Рекомендациям Европейского общества кардиологов по лечению стенокардии (2013), а ГЭРБ — согласно МКБ-10 и Рекомендациям Монреальского консенсуса (2006). Измерение артериального давления (АД) проводилось по методу Шипионе Рива-Роччи в модификации Короткова тонометром Microlife BP AG1–20 (Швейцария) после 10-минутного отдыха в положении сидя или лежа для установления цифр систолического АД. Для количественного определения человеческого Г-3 иммуноферментным анализом был использован набор «Галектин-3» Bender MedSystems (Австрия). Все полученные данные были внесены в электронную базу, статистическую обработку данных проводили методом вариационной и непараметрической статистики медико-биологического профиля с помощью пакета статистических программ Excel for Windows, Statistika 6.0 и SPSS Statistics. Статистическую достоверность оценивали по t-критерию Стьюдента и t-критерию Вилкоксона, разницу считали достоверной при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Полученные в ходе исследования данные свидетельствуют о том, что уровень Г-3 достоверно выше у пациентов со стабильной стенокардией III ФК, как в сравнении со II ФК, так и I ФК. Также на уровень Г-3 достоверно влияет стадия и степень гипертонической болезни, о чем свидетельствуют показатели в обеих группах исследования. Достоверное увеличение уровня Г-3 наблюдается у больных ХСН II А степени, как в сравнении с пациентами с ХСН 0 степени, так и ХСН I степени, что свидетельствует о более выраженной сердечной недостаточности у этих пациентов. Тогда как уровень Г-3 у больных ХСН I степени достоверно меньше, чем у больных ХСН II А степени, но достоверно выше, чем у пациентов с ХСН 0 степени в обеих группах исследования.

Выводы. Биомаркер Г-3 целесообразно использовать для определения сердечной недостаточности как при заболеваниях сердечно-сосудистой системы, так и при других патологиях, сопровождающихся развитием хронической сердечной недостаточности.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, галектин-3, хроническая сердечная недостаточность.

O. Oparin, A.S. Vnukova

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education

Galectin-3 — a novel biomarker for chronic heart failure in people with ischemic heart disease and concomitant gastroesophageal reflux disease

The study goal was examining the role of Galectine-3 (Gal-3) — a biomarker for chronic heart disease (CHD) in people with ischemic heart disease (IHD) and concomitant gastroesophageal reflux disease (GERD).

Materials and methods. The study was conducted with a total of 100 patients. First group included 60 patients (43 male (71.7%), 17 female (28.3%)) aged 42 to 60 years old (mean 53.79 ± 3.9) years old) with IHD and concomitant nonerosive form of GERD. Second group included 40 patients (28 male (70%), 12 female (30%)) aged 39 to 60 years old (mean 53.0 ± 4.6) years old) with IHD, but with no concomitant comorbidities. Control group included 20 healthy participants of same age (mean 47 ± 6.1) years old) and gender (7 male (35%), 13 female (65%)). IHD diagnosis was made according to ICD-10, Unified clinical protocol for primary, secondary and tertiary care «Stable ischemic heart disease», 2013 European Society of Cardiology guidelines on the management of stable coronary artery disease; GERD diagnosis was made according to ICD-10 and The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease (2006). BP was measured by the Scipione Riva-Rocci / Korotkoff method using Microlife BP AG1–20 sphygmomanometer (Switzerland) after 10 minute rest in sitting and supine positions to measure systolic BP. Quantitative measurement of human Galectin-3 was performed using enzyme-linked immunosorbent assay «Galectine-3» produced by Bender Systems (Austria). All collected data were entered into the electronic database; Statistical treatment was performed with variation and nonparametric biomedical statistics using Excel for Windows, Statistika 6.0 and SPSS Statistics statistical software. Statistical significance was determined using Student's t-test and Wilcoxon signed-rank test. The difference in results was considered statistically significant with P-value < 0.05 .

Results and discussion. Collected data are the evidence that Gal-3 levels are significantly higher in patients with Grade III stable angina pectoris compared to both Grade II and Grade I stable angina pectoris. Gal-3 levels are also significantly dependent on hypertensive disease stage and severity, as shown by the measurements in both study groups. Significant increase in Gal-3 levels is found in patients with Stage II A IHD as compared with both patients with Stage 0 and Stage 1 IHD, which is evidence for more pronounced heart failure in these patients, while Gal-3 levels in patients with Stage 1 IHD are significantly lower than in patients with Stage 0 IHD, but significantly higher than in patients with Stage IIA IHD.

Conclusions. It is reasonable to use Gal-3 biomarker to determine severity of heart failure in patients with cardiovascular diseases, as well as patients with other morbidities accompanied by chronic heart failure development.

Key words: ischemic heart disease, gastroesophageal reflux disease, galectin-3, chronic heart failure.

Вікові аспекти стану кісткової тканини при хронічному панкреатиті

Мета роботи — провести дослідження стану кісткової тканини хворих на хронічний панкреатит (ХП) різного віку на підставі вивчення показників денситометрії.

Матеріали та методи. У дослідження включено 238 хворих різного віку на ХП із супутньою патологією опорно-рухового апарату (156 (65,5%) жінок і 82 (34,5%) чоловіки). Діагноз ХП верифікували на підставі даних анамнезу, клінічних протоколів, наявності зовнішньо- та внутрішньосекреторної недостатності. Для вивчення стану кісткової тканини проаналізували денситометричні показники в зонах поперекового відділу хребта і стегнової кістки.

Результати та обговорення. ?????

Висновки. У статті наведено результати дослідження показників стану кісткової тканини при ХП залежно від біологічного віку. На підставі вивчення денситометричних показників кісткової тканини при ХП встановлено, що біологічний вік хворих є достовірним предиктором формування і глибини остеопорозу, який є складовою трофологічної недостатності при ХП.

Ключові слова:

хронічний панкреатит, біологічний вік, остеопороз, кісткова тканина.

Хронічним панкреатитом (ХП) страждають переважно пацієнти працездатного віку, що є одним з важливих факторів соціальної значущості даного захворювання. На сьогодні, за даними НДІ гастроентерології НАМН України, в нашій країні налічується до 1 млн хворих на ХП, причому темпи поширеності хвороби серед дорослих зросли вдвічі за останні 5 років. Показники госпіталізації збільшилися на 11,6% при гострому панкреатиті і на 30,2% при ХП. Нерідко ХП діагностують пізно. Вже через 10 років після встановлення діагнозу до 20% пацієнтів змушені залишити свою трудову діяльність через збільшення частоти виникнення больового синдрому та/або формування синдромів мальдигестії та мальабсорбції. Смертність від ХП протягом 10 років становить 30%, а через 20 років — 50% [1, 6, 7].

У різних вікових групах клінічний перебіг захворювання, трофологічні зміни мають свої особливості. Об'єктивним критерієм трофологічного статусу при ХП є стан кісткової системи, який порушується при прогресуванні екскреторної та інкреторної недостатності підшлункової залози [1, 4]. Згідно з віковою класифікацією ВООЗ перегляду 2015 р., виділяють наступні вікові періоди: від 25—45 років — молодий вік, 46—65 років — середній вік, 66—75 років — похилий вік, 76—90 років — старечий вік, після 90 років — довгожителі. За сучасними поглядами, відлік похилого віку починають не з 60, а з 65 років, що, мабуть, пояснюється подовженням строків виходу на пенсію. У той же час в європейських країнах збільшується кількість людей пенсійного віку. Відомо, що середня тривалість життя в Україні для жінок становить 72 роки, а для чоловіків — 58 років, у Європі — від 75 до 82 років для жінок та 64—68 років для чоловіків відповідно [1, 10, 11]. Поряд з цим збільшується розмір жіночої популяції з віком: співвідношення

**Л.С. Бабінець¹,
Н.О. Шевченко²,
І.М. Галабійца¹**

¹ ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України»

² Одеський національний медичний університет

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Бабінець Лілія Степанівна
д. мед. н., проф., зав. кафедри первинної медико-санітарної допомоги та загальної практики — сімейної медицини

46022, м. Тернопіль,
вул. Довженка, 3-А, кв. 1
E-mail: lilyababinets@gmail.com

Службова
адреса ??

Стаття надійшла до редакції
31 серпня 2018 р.

жінок до чоловіків до 30-річного віку становить 1 : 1, після 65 років популяція чоловіків зменшується вже вдвічі, а кожні 5 років кількість чоловіків так прогресивно зменшується, що після 80 років співвідношення жінки/чоловіки становить 5 : 1 [8]. За прогнозами ООН, у 2025 р. кількість людей у віці понад 60 років перевищить 600 млн і становитиме 15% усього дорослого населення планети [2, 3, 6]. Саме тому потребують більш ретельного вивчення вікові характеристики ХП задля поглиблення знань про патогенез хвороби, зокрема про стан кісткової тканини (КТ), запобігання прогресуванню її змін і розробки диференційованого підходу до лікування і реабілітації хворих на ХП залежно від віку та коморбідної патології.

Мета роботи — провести дослідження стану кісткової тканини хворих на хронічний панкреатит різного віку на підставі вивчення показників денситометрії.

Матеріали та методи

Було обстежено 238 хворих на ХП (Центр ПМСД м. Тернопіль і Одеський обласний клінічний медичний центр), а також проаналізовано «Медичну карту амбулаторного хворого» (ф. 025/о) і «Медичну карту стаціонарного хворого» (ф. 003/о) пацієнтів з ХП протягом 2014–2017 рр. Серед обстежуваних було 156 (65,5%) жінок і 82 (34,5%) чоловіки ($p < 0,001$). Для вивчення стану КТ проаналізували денситометричні показники в зонах поперекового відділу хребта і стегнової кістки, оскільки саме КТ є чутливим індикатором патології інших органів, у даному випадку підшлункової залози, а також взаємопов'язаних обмінних й ендокринних органів.

Результати та обговорення

За даними літературних джерел [10, 11], на ХП частіше хворіють чоловіки, що пов'язано з відносно частішим вживанням ними алкоголю, курінням, особливостями харчування (відносно більше вживання жирної їжі) і т. ін. Переважання жінок у нашому дослідженні можна пояснити тим, що це пацієнти поліклініки і терапевтичного відділення стаціонару, якими є здебільшого жінки. Вони приділяють більше уваги здоров'ю, мають менше шкідливих звичок, частіше відвідують медичні заклади задля обстеження, лікування і подальшого амбулаторного спостереження. Наші дані корелюють з даними вітчизняної статистики [3–5], які свідчать, що серед майже 27 млн жінок України третина — середнього і похилого віку. Вік досліджуваних у середньому становив

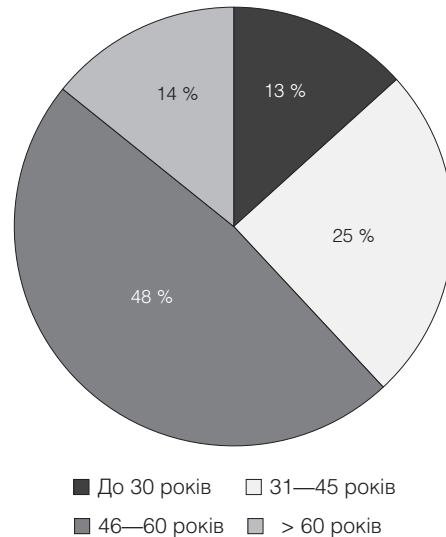


Рисунок. Розподіл хворих на ХП за віком

Таблиця 1. Розподіл чоловіків з ХП за віком, $n = 82$

Група	Кількість хворих на ХП чоловіків	
	Абс. (%)	% від загальної кількості хворих
До 45 років	41 (50,0)	17,2
46—65 років	33 (40,3)	13,7
Понад 65 років	8 (9,7)	3,3

Таблиця 2. Розподіл жінок з ХП за репродуктивною функцією, $n = 156$

Група	Кількість хворих на ХП жінок	
	Абс. (%)	% від загальної кількості хворих
Пременопауза	42 (26,9)	17,6
Менопауза тривалістю до 10 років	79 (50,6)	33,2
Менопауза понад 10 років	35 (22,5)	14,7

($47,71 \pm 0,54$) року. Розподіл усіх хворих за віком наведено на рисунку.

Досліджуваних чоловіків розподілили за віком за критеріями ВООЗ наступним чином (табл. 1).

Стан КТ у жінок вважали найбільш доцільним визначати за станом репродуктивної функції, що представлено в табл. 2.

У табл. 3 наведено аналіз денситометричних показників КТ у хворих на ХП, визначених у зоні поперекового відділу хребта і стегнової кістки.

Визначені показники КТ у хворих на ХП відповідають зниженню мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) до рівня остеопенії I ступеня, а в зоні поперекового відділу хребта — остеопенії II ступеня відносно молодих здорових людей до 45 років. Це свідчить про достовірну

Таблиця 3. Денситометричні показники хворих на ХП у зонах хребта і стегнової кістки

Зона визначення показників КТ	Показник КТ				
	МЩКТ, г/см ²	T, ум. од.	T, %	Z, ум. од.	Z, %
L1—L4 хребта	1,005 ± 0,014	-1,54 ± 0,11	84,05 ± 1,08	-1,52 ± 0,19	89,05 ± 0,98
Neck стегна	0,954 ± 0,014	-1,43 ± 0,10	84,45 ± 1,03	-0,90 ± 0,09	89,05 ± 0,98
Wards стегна	0,965 ± 0,015	-1,46 ± 0,11	90,87 ± 1,03	-0,87 ± 0,09	89,05 ± 0,98
Troch стегна	0,977 ± 0,017	-1,08 ± 0,11	88,77 ± 1,11	-0,63 ± 0,09	93,18 ± 0,09
Shaft стегна	1,150 ± 0,017	—	—	—	—
Total стегна	0,990 ± 0,015	-1,37 ± 0,12	86,15 ± 1,06	-0,83 ± 0,09	91,38 ± 0,94

Примітка. Усі показники достовірні стосовно референтної бази Lunar.

Таблиця 4. Денситометричні показники при ХП у зоні L1—L4 хребта залежно від статі

Стать	Показник КТ				
	МЩКТ, г/см ²	T, ум. од.	T, %	Z, ум. од.	Z, %
Чоловіки, n = 82	1,031 ± 0,021	-1,38 ± 0,18	85,12 ± 1,81	-1,57 ± 0,17	86,59 ± 1,36
Жінки, n = 156	1,001 ± 0,015	-1,60 ± 0,15	84,03 ± 1,36	-1,71 ± 0,19	89,18 ± 1,19

Примітка. *Відмінність стосовно показників групи чоловіків з ХП недостовірна (p > 0,2); усі показники достовірні стосовно референтної бази Lunar.

наявність остеодфіциту (ОД) при ХП. З огляду на дані літератури про значущість статевої різниці при первинному ОД, вважали за доцільне провести аналіз КТ при ХП залежно від статі (табл. 4).

Отримані дані засвідчили наявність статистично недостовірної різниці показників КТ у хворих на ХП жінок відносно чоловіків. Таким чином, статеві ознаки при прогнозуванні ОД при ХП не є предикторною.

Було встановлено різноспрямовані зміни КТ у хворих на ХП із значним переважанням пацієнтів із зниженою кістковою масою: ОД різної глибини виявлено в 174 (73,1%) випадках. Для наочності аналізу ОД при ХП у табл. 5 наведено дані денситометрії поперекового відділу хребта хворих на ХП згідно з проведеним розподілом на групи за станом КТ (за показником T). Враховуючи значне поширення остеоартрозу периферичних суглобів та суглобів хребта в популяції та серед досліджуваних (супутні

артрозні зміни верифіковані достовірно в 92 хворих (52,2%)), можна констатувати малий відсоток пацієнтів зі збільшенням КТ до рівня остеосклерозу — 10,3%, причому з 18 пацієнтів із остеосклерозом 12 (66,6%) були жінками в постменопаузі. У групі хворих на ХП з нормальним станом КТ переважали жінки до 60 років — 34,5%. Після 60 років нормальну кістку (за станом МЩКТ) мали тільки 2,3% досліджуваних хворих на ХП.

Аналізуючи стан КТ молодих хворих з ОД, було встановлено, що 13,87% обстежуваних до 30 років мали ОД, причому серед наших пацієнтів це були переважно чоловіки з надмірною масою тіла (ІМТ 28,7). ОД різного ступеня був присутній у 52,8% обстежуваних, причому у 4,5% молодих хворих спостерігалися патологічні зміни кісток, що підтверджують наявність остеопорозу. В групі пацієнтів 31—45 років ознаки остеосклерозу виявлено у 5 хворих на ХП, у 52,0% хворих — остеопенію I—III ступеня та

Таблиця 5. Показники денситометрії поперекового відділу хребта у хворих на ХП, розподілених на групи за станом КТ

Показник КТ	Група хворих на ХП					
	Остеосклероз (n = 18)	Норма (n = 64)	Остеопенія I ступеня (n = 26)	Остеопенія II ступеня (n = 47)	Остеопенія III ступеня (n = 24)	Остеопороз (n = 59)
МЩКТ, г/см ²	1,414 ± 0,018	1,187 ± 0,011*	1,036 ± 0,005*	0,967 ± 0,007*	0,928 ± 0,006*	0,798 ± 0,014*
T, ум. од.	1,800 ± 0,153	-0,063 ± 0,086*	-1,223 ± 0,011*	-1,686 ± 0,013*	-2,203 ± 0,030*	-3,336 ± 0,104*
T, %	117,66 ± 1,59	99,28 ± 0,95*	87,39 ± 0,26*	82,91 ± 0,24*	77,64 ± 0,39*	67,29 ± 0,98*
Z, ум. од.	1,985 ± 0,3195	0,230 ± 0,244*	-1,114 ± 0,117*	-1,415 ± 0,065 p > 0,05	-1,446 ± 0,103 p > 0,05	-2,22 ± 0,150*
Z, %	120,50 ± 2,41	102,74 ± 1,96*	88,59 ± 1,03*	86,48 ± 0,93 p > 0,05	85,13 ± 1,10 p > 0,005	76,21 ± 1,33*

Примітка. *Відмінність стосовно показників попередньої групи достовірна (p > 0,001); усі показники достовірні стосовно референтної бази Lunar.

Таблиця 6. Розподіл пацієнтів за віком і статтю в групах залежно від стану КТ

Стан КТ	Вікова група							
	До 30 років (n = 36)		31–45 років (n = 48)		46–65 років (n = 107)		Старше 65 років (n = 47)	
	Чоловіки n = 21	Жінки n = 15	Чоловіки n = 19	Жінки n = 29	Чоловіки n = 72	Жінки n = 35	Чоловіки n = 20	Жінки n = 27
Остеосклероз (n = 18)	4	1	3	2	4	2	2	5
Норма (n = 64)	5	7	4	14	22	8	3	1
Остеопенія I ступеня (n = 26)	1	2	5	7	6	2	1	2
Остеопенія II ступеня (n = 47)	3	4	2	5	7	13	7	4
Остеопенія III ступеня (n = 24)	1	1	2	1	12	3	1	5
Остеопороз (n = 59)	6	2	3	4	21	7	6	10

Примітка. n — кількість хворих на ХП у групі порівняння.

у 14,5% — остеопороз. Аналізуючи етіотропні фактори ХП і ОД, пояснити отримані результати можна зловживанням хворими алкоголем, курінням, погрішностями в харчуванні, особливостями роботи (тривале сидіння, нічний графік роботи, гіподинамія), захисною дією високого рівня естрогенів у жінок до 45 років. Співвідношення чоловіки/жінки у віці 30–45 років було майже однаковим. Усі жінки цієї вікової групи нашого дослідження перебували в стані пременопаузи.

У віці 45–65 років ОД мали 72,9% (74,8% чоловіків та 25,2% жінок відповідно). Таким чином, у віці до 65 років констатовано домінування чоловіків серед хворих на ХП з ОД, і це враховуючи той факт, що менопауза наставала в 91,7% жінок від 45 до 60 років. Як відомо, настання менопаузи — фактор ризику формування постменопаузального остеопорозу, характерного для жінок. Підтвердженням цього слугує той факт, що серед усіх хворих на ХП з вираженим остеопорозом жінки у віці після 45 років склали 65,7%. Таким чином, при ХП у жінок можна констатувати наявність залежності супутніх ОД змін від настання менопаузи та її тривалості, які, однак, у цілому не є такими значущими, як при первинному остеопорозі, і співпадають із залежністю від біологічного віку. За даними проведеного дослідження, у чоловіків з ХП ОД формувався в більш молодому віці, а кількість випадків і ХП, і супутнього зниження кісткової маси з віком зменшувалась. Це

можна пояснити домінуванням жінок у старшій віковій групі, фізіологічними особливостями «жіночого віку», втрачанням солей кальцію внаслідок тривалого застосування деяких груп медикаментів (інгібіторів протонної помпи, сечогінних засобів, які призначаються через загострення хронічних захворювань тощо) у хворих на ХП з коморбідною патологією, що збільшує захворюваність і смертність чоловіків від ХП у молодому віці.

Виходячи з отриманих даних показників денситометрії у хворих на ХП з патологією опорно-рухового апарату в різних групах, було встановлено достовірність різниці значень показників МЩКТ (г/см²), Т (ум. од.), Т (%) (p < 0,001) в усіх групах. Проведені дослідження і розрахунки доводять з великою достовірністю предикторну роль віку хворих на ХП на формування і глибину ОД при ХП.

Висновки

Біологічний вік хворих на ХП є достовірним (на рівні помірного кореляційного зв'язку) предиктором формування і глибини остеодифіциту, який є складовою порушення трофологічного статусу при ХП.

Перспективи подальших досліджень полягають у дослідженні інших ланок патогенезу ХП, а також розробленні комплексних програм медикаментозного і немедикаментозного лікування різних трофологічних порушень при ХП залежно від біологічного віку.

Конфлікту інтересів немає. Участь авторів:?

Немає посилання на табл. 6

Список літератури

1. Бабінець Л.С. Денситометричний аналіз стану кісткової тканини у хворих на хронічний панкреатит // Архів клінічної медицини.— 2004.— № 2 (6).— С. 33—35.
2. Бабінець Л.С. Стан імунної системи у хворих на хронічний панкреатит при наявності інкреторної недостатності підшлункової залози (цукрового діабету) // Матеріали всеукр. наук.-практ. конф. «Здобутки і перспективи клінічної терапії та ендокринології».— Тернопіль: Укмедкнига, 2004.— С. 16—17.
3. Вахрушев Я.М., Лебедев А.А. Клинико-функциональные особенности течения хронического панкреатита с сопутствующим дуоденостазом // Вестник Клуба Панкреатологов.— 2017.— № 4 (37).— С. 40—44.
4. Винокурова Л.В. Клинико-патогенетические механизмы развития внешне- и внутрисекреторной недостаточности при хроническом панкреатите: автореф. дис... д-ра мед. наук: 14.00.47/М.— 2009.— 24 с.
5. Гончарук Д.А. Хронический панкреатит: сочетание с заболеваниями гастродуоденальной зоны // Укр. журн. медицины, біології та спорту.— 2015.— № 2 (2).— С. 48—52.
6. Губергриц Н.Б. Новая международная классификация хронического панкреатита (2007) M-ANNHEIM // Вестник Клуба Панкреатологов.— 2008.— № 1 (2).— С. 10—25.
7. Шуба Н.М. Остеопороз — актуальная проблема XXI века: современное представление о патогенезе и терапии // Укр. ревматол. журн.— 2008.— № 2.— С. 5—14.
8. Kovalchuk L.Ya., Smiyan S.I., Babinets L.S. Management of concomitant osteodeficiency in patients with chronic pancreatitis // Mat. XIII CONGRESS of the Polish Osteoarthritis Society and Polish Foundation of Osteoporosis. 6—8 October 2005, Krakow, Poland.— P. 19—20.
9. Niebisz-Cieślak A.B., Karnafel W. Insulin sensitivity in chronic pancreatitis and features of insulin resistance syndrome // Pol. Arch. Med. Wewn.— 2010.— Vol. 120, N 8.— P. 255—263.
10. Schrader H., Menge B.A., Zeidler C., Ritter P.R. et al. Determinants of glucose control in patients with chronic pancreatitis // Diabetologia.— 2010.— P. 43—47.
11. Wells G., Shea B., O'Connell D. Ottawa Hospital Research Institute. 2017; http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp. Accessed September 29, 2017.

Л.С. Бабінець¹, Н.А. Шевченко², І.Н. Галабицкая¹¹ГВУЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МЗ України»²Одесский национальный медицинский университет

Возрастные аспекты состояния костной ткани при хроническом панкреатите

Цель работы — провести исследование состояния костной ткани больных с хроническим панкреатитом (ХП) разного возраста на основании изучения показателей денситометрии.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 238 больных разного возраста с ХП и сопутствующей патологией опорно-двигательного аппарата (156 (65,5%) женщин и 82 (34,5%) мужчины). Диагноз ХП верифицировали на основании данных анамнеза, клинических протоколов, наличия внешне- и внутрисекреторной недостаточности. Для изучения состояния костной ткани проанализировали денситометрические показатели в зонах поясничного отдела позвоночника и бедренной кости.

Результаты и обсуждение.

Выводы. В статье изложены результаты обследования показателей состояния костной ткани при ХП в зависимости от биологического возраста. На основании изучения денситометрических показателей костной ткани при ХП установлено, что биологический возраст больных является достоверным предиктором формирования, а также глубины остеопороза, который является составляющей трофологической недостаточности при ХП.

Ключевые слова: хронический панкреатит, биологический возраст, остеопороз, костная ткань.

L.S. Babinets¹, N.O. Shevchenko², I.M. Halabitska¹¹I.Ya. Horbachevsky Ternopil State Medical University²Odesa State Medical University

Age aspects of bone tissue condition during chronic pancreatitis

Objective — to study the state of bone tissue of patients of different ages with chronic pancreatitis on the basis of studying densitometry indicators.

Materials and methods. The study included 238 patients of different ages with chronic pancreatitis with comorbidities of the musculoskeletal system (156 (65.5%) women and 82 (34.5%) men). The diagnosis of chronic pancreatitis was verified on the basis of anamnesis, clinical protocols, and external and intrasecretory insufficiency. To examine the state of bone tissue, densitometric parameters were analyzed in the zones of the lumbar spine and femur.

Results and discussion.

Conclusions. The article presents the results of a survey of indicators of the state of bone tissue in chronic pancreatitis, depending on the biological age. Based on the study of bone densitometric parameters in chronic pancreatitis, it was established that the biological age of patients with chronic pancreatitis is a reliable predictor of formation, as well as the depth of osteodeficiency, which is a component of trophological deficiency in chronic pancreatitis.

Key words: chronic pancreatitis, biological age, osteodeficiency, bone tissue.

Ожиріння в розвитку ішемічної хвороби серця (за даними популяційних досліджень)

Резюме повинно бути 1800 символів, 1580

Дослідження великих груп людей у рамках підходу big data виявляють ключові особливості багатофакторних механізмів розвитку коморбідної патології. Граничні значення, послідовність зрушень цих показників у ході реалізації факторів ризику і предикторів доцільно визначати на доклінічному етапі в популяційних умовах. Клініко-епідеміологічними методами обстежено організовані контингенти — 4112 осіб (1866 чоловіків і 2146 жінок) у віці 20–59 років, неорганізований контингент — 7629 чоловіків у віці 40–59 років. Встановлено популяційну поширеність ожиріння та ішемічної хвороби серця, рівні зазначених показників. У ході 5-річного проспективного дослідження виведено інтегральний показник процентного збільшення нових випадків інфаркту міокарда (ІМ) на 1000 осіб / рік спостереження залежно від наявності ожиріння та інших основних факторів ризику, які були виявлені на первинному скринінгу. Продемонстровано відсоткове збільшення нових випадків ІМ на 1000 осіб / рік спостереження за наявності ожиріння у віковій групі 50–59 років. Застосована математична модель дозволяє здійснювати контроль і корекцію чинників ризику на доклінічному етапі залежно від наявності або відсутності факторів ризику, провісників захворювання. Виходячи з мультифакторіальності генезу хронічної патології і чинників, що впливають на її розвиток, найбільш доцільним є проведення досліджень з використанням клініко-епідеміологічних методів у рамках доказової медицини.

Ключові слова:

ожиріння, фактори ризику серцево-судинних захворювань, ішемічна хвороба серця, клініко-епідеміологічні дослідження, big data.

На сьогодні в розвинених країнах серцево-судинні захворювання (ССЗ) посідають провідне місце як причина передчасної смерті осіб у тому віці, коли працездатність найбільш висока, а соціальні функції і сімейні обов'язки найбільш важливі. У більшості випадків ССЗ розвиваються приховано, їх клінічні ознаки виявляються на пізньому етапі, тому частіше у лікаря-клініциста немає можливості обстежувати хворого на ранніх етапах патологічного процесу. Часто хворі не поінформовані про наявність захворювання і вмирають раптово.

На противагу аналітичному експериментальному підходу, який часто веде до ізольованого вивчення систем організму і їх функцій, дослідження великих груп людей у рамках підходу big data виявляють ключові особливості багатофакторних механізмів розвитку коморбідної патології.

Мета роботи — вивчення клініко-епідеміологічної ситуації щодо ожиріння та основних факторів ризику (ФР) ішемічної хвороби серця (ІХС) [1, 3]. Клініко-епідеміологічна ситуація щодо ІХС та її ФР досить варіабельна, їх частота залежить від регіональних чинників, укладу повсякденного життя, особливостей самих обстежуваних, які, в свою

**Є.Я. Ніколенко,
О.В. Мартиненко**

Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Ніколенко Євгеній Яковлевич
д. мед. н, зав. каф. загальної практики — сімейної медицини

79
Тел.
E-mail:

Стаття надійшла до редакції
31 серпня 2018 р.

Дані про авторів: службова адреса, e-мейл

Таблиця 1. Поширеність ФР серед організованих контингентів, за даними одномоментного обстеження

Вікова група, роки	Стать	Кількість обстежених	Фактори ризику										
			АГ		К		Ожиріння		НФА		Кількість обстежених ГХС з ГХС		
			Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
20–29	М	289	41	14,9	135	47,0	46	16	23	8,0	96	8	8,3
	Ж	307	25	8,1	60	19,5	40	13	25	8,1	102	9	8,8
30–39	М	478	106	22,2	192	40,2	121	25,3	55	11,5	159	13	8,1
	Ж	602	95	15,8	94	15,6	115	19,1	73	12,1	201	30	14,9
40–49	М	583	169	29,0	220	37,7	203	34,8	136	23,3	194	59	30,4
	Ж	794	210	26,4	65	8,2	306	38,5	226	28,5	265	77	29,0
50–59	М	518	171	33,1	152	29,3	258	49,8	88	17,0	173	43	24,9
	Ж	443	138	31,2	16	3,6	283	63,9	149	33,6	189	107	56,6
Всього	М	1866	487	26,1	720	38,6	592	31,7	276	13,8	598	123	20,7
	Ж	2146	468	21,8	253	11,8	629	29,3	414	19,3	757	223	29,5

чергу, залежать від рівня освіти, доходу, інтенсивності та характеру праці, мікросоціальних умов на виробництві і в побуті [2, 4, 5].

Матеріали та методи

У роботі представлено матеріали проспективних і одномоментних епідеміологічних досліджень, організованих і неорганізованих контингентів дорослого населення адміністративних районів м. Харкова. Організовані контингенти склали чоловіки і жінки у віці 20–59 років, працівники підприємств, дослідних та проектних інститутів – 4112 осіб (1866 чоловіків і 2146 жінок), неорганізовані – 7629 чоловіків у віці 40–59 років. Поряд із загальноклінічними використовувалися клініко-епідеміологічні методи дослідження з використанням профільних анкет ВООЗ. Граничні рівні основних ФР – ожиріння (індекс Кетле > 30 кг/м²), гіперхолестеринемія (ГХС), куріння (К), надмірна маса тіла (НМТ), гіподинамія (НФА) встановлювалися за критеріями ВООЗ [6, 7, 9]. Статистичний аналіз проводився з використанням програми Statistica 6 за методом множинної логістичної регресії [8].

Результати та обговорення

Відповідно до загальноприйнятих уявлень спостерігається збільшення частоти ІХС із віком. У групі 29–40 років вона склала 2,7%, в групі 40–59 років вона зросла більш ніж у 2,5 рази і склала 6,8% ($p < 0,01$). У групі 20–29 років її поширеність для чоловіків становила 1%, для жінок – 1,4%, у групі 50–59 років – 13,3% і 15,7% відповідно. Серед окремих форм ІХС у чоловіків і жінок переважала стенокардія напруги (СН) – 3,6% і 4,1% відповідно, у чоловіків відносно частіше мав місце перенесений інфаркт міокарда (ІМ) – 1,5% проти 0,2%

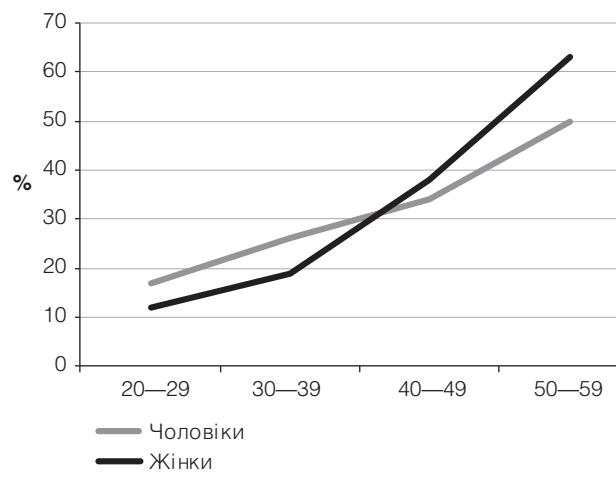


Рисунок. Поширеність ожиріння залежно від статі та вікових груп в організованій популяції

($p < 0,01$). У жінок частіше спостерігалася безбольова форма ІХС (ББФ ІХС) – 3,1% проти 1,8% ($p < 0,01$) (табл. 1).

Поширеність ожиріння в різних вікових групах і з урахуванням гендерної ознаки представлено на рисунку.

Регресивні криві поширеності ожиріння залежно від статі та вікових груп визначаються за формулами:

- для чоловіків ($p < 0,05$) $R = -12,88 + 1,11 \cdot \text{вік}$ ($R = 0,99$)
- для жінок ($p < 0,05$) $R = -35,20 + 1,72 \cdot \text{вік}$ ($R = 0,97$).

Встановлено частоту нових випадків ІМ залежно від наявності ожиріння та інших основних факторів ризику, що були виявлені на первинному скринінгу, серед чоловіків, які проживали в Шевченківському районі м. Харкова.

Виведено інтегральний показник процентного збільшення числа нових випадків ІМ на 1000 осіб/рік спостереження з урахуванням вікових

Таблиця 2, Частота виникнення нових випадків ІМ в неорганізованій популяції серед осіб з ІХС та ФР

ІХС та фактори ризику	Осіб/рік	Кількість нових випадків інфарктів міокарду		Нелетальний ІМ		Летальний ІМ	
		Абс.	На 1000 осіб/рік	Абс.	На 1000 осіб/рік	Абс.	На 1000 осіб/рік
ІХС в наявності	1362	32	23,5	22	16,2	10	7,3
ІХС відсутня	8790	47	5,4	37	4,2	10	1,1
p	—	—	< 0,01	—	< 0,05	—	< 0,05
Ожиріння в наявності	1489	15	10,1	50	6,7	5	3,4
Ожиріння відсутнє	9279	65	7,0	—	5,4	15	1,6
p	-	-	≥ 0,05	60	3,8	-	≥ 0,05
АГ в наявності	2795	30	10,7	20	7,2	10	3,6
АГ відсутня	7973	50	6,3	40	5,0	10	1,3
p	—	—	< 0,05	—	≥ 0,05	-	≥ 0,05
ГХС в наявності	879	14	15,9	10	11,4	4	4,6
ГХС відсутня	7504	30	4,0	24	3,2	6	0,8
p	—	—	< 0,01	—	< 0,05	-	≥ 0,05
Куріння ніколи	3400	16	4,7	13	3,8	3	0,9
Куріння раніше	2882	24	8,3	17	5,9	7	2,4
Куріння зараз	4487	40	8,9	30	6,7	10	2,2
p ₁₋₃	—	—	< 0,05	11	< 0,05	—	≥ 0,05
НФА в наявності	2878	15	5,2	49	3,8	4	1,8
НФА відсутня	8490	65	7,7	—	5,8	16	1,9
p	—	—	≥ 0,05	10	≥ 0,05	—	≥ 0,05
Всього	10768	80	7,4	10	5,6	20	1,9

груп, гендерної ознаки і наявності / відсутності ожиріння.

Продемонстровано відсоткове збільшення числа нових випадків ІМ на 1000 осіб/рік спостереження за наявності ожиріння як фактора ризику з урахуванням вікових груп і гендерної ознаки.

Регресивні криві щодо нових випадків ІМ визначаються за формулами:

- для чоловіків ($p < 0,05$) $R = 79,0 - 0,78 \cdot \text{вік}$ ($R = 0,99$)
- для жінок ($p < 0,05$) $R = 94,7 - 1,20 \cdot \text{вік}$ ($R = 0,97$).

Висновки

Таким чином, у віковій групі 50–59 років найбільше нових випадків ІМ виникають на тлі

ожиріння як основного фактора ризику. Навпаки, у вікових групах 20–29 та 30–39 років інші фактори ризику більшою мірою відповідальні за виникнення нових випадків ІМ. У гендерному відношенні ожиріння виявляється більш напруженим фактором ризику для жінок, ніж для чоловіків (у жінок коефіцієнт регресії в усіх випадках достовірно вище, ніж у чоловіків).

Виходячи з мультифакторіальності генезу хронічної патології, найбільш доцільним є проведення досліджень з використанням епідеміологічних методів, що дозволяє встановити популяційні рівні зазначених показників, здійснювати контроль і корекцію на доклінічному етапі патологічного стану залежно від наявності або відсутності факторів ризику, які є предметом дослідження.

Конфлікту інтересів немає. Участь авторів:

Список літератури

1. Дячук Д.Д., Мороз Г.З., Гідзинська І.М., Ласиця Т.С. Поширеність факторів ризику серцево-судинних захворювань в Україні: сучасний погляд на проблему // Укр. кардіол. журн.— 2018.— № 1.— С. 91—101.
2. Горбась І.М. Епідеміологічні та медико-соціальні аспекти артеріальної гіпертензії // Укр. кардіол. журн.— 2010.— Додаток 1.— С. 16—21.
3. Кваша Е.А., Смирнова І.П., Горбась І.М. и др. Профіль серцево-судинного ризику у мужчин, проживаючих в городі: 35-летняя динамика // Укр. кардіол. журн.— 2016.— № 6.— С. 90—96.
4. British Heart Foundation Health Promotion and Economic Research Groups. European cardiovascular disease statistics.— 2008.— <http://www.heartstats.org>.
5. Noncommunicable diseases and their risk factors. Global Physical Activity Surveillance.— WHO newsroom, 2018.— <https://www.who.int/ncds/surveillance/steps/GPAQ/en/>
6. Obesity and overweight. Body mass index classification.— WHO newsroom, 2018.— <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
7. Papadakis S. Ensp Guidelines For Treating Tobacco Dependence.— European network for smoking and tobacco prevention, 2016.— 154 p.
8. Pratt J.W. Dividing the indivisible: using simple symmetry to partition variance explained / Ed. by T. Pukkila, S. Puntanen // Proceedings of the Second International Tampere Conference in

- Statistics.— Tampere, Finland: University of Tampere.— P. 245—260.
9. Whelton P.K., Carey R.M., Aronow W.S. et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of

High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines // Hypertension.— 2018.— Vol. 71 (6).— P. e13—115/ doi: 10.1161/HYP.0000000000065.

Е.Я. Николенко, А.В. Мартыненко

Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина

Ожирение в развитии ишемической болезни сердца (по данным популяционных исследований)

Исследования больших групп людей в рамках подхода big data проявляют ключевые особенности многофакторных механизмов развития коморбидной патологии. Предельные значения, последовательность сдвигов этих показателей в ходе реализации факторов риска и предикторов целесообразно определять на доклиническом этапе в популяционных условиях. Клинико-эпидемиологическими методами обследованы организованные контингенты — 4112 человек (1866 мужчин и 2146 женщин) в возрасте 20—59 лет, неорганизованный контингент — 7629 мужчин в возрасте 40—59 лет. Установлены популяционная распространенность ожирения и ишемической болезни сердца, уровни перечисленных показателей. В ходе пятилетнего проспективного исследования выведено интегральный показатель процентного увеличения новых случаев инфаркта миокарда (ИМ) на 1000 человек / год наблюдения в зависимости от наличия ожирения и других факторов риска, которые были обнаружены на первичном скрининге. Продемонстрировано процентное увеличение новых случаев ИМ на 1000 человек / год наблюдения при наличии ожирения преимущественно у женщин возрастной группы 50—59 лет. Применение математической модели позволяет осуществлять контроль и коррекцию факторов риска на доклиническом этапе в зависимости от наличия или отсутствия факторов риска, предвестников заболевания. Исходя из мультифакториальности генеза хронической патологии и вытекающих отсюда трудностей раннего выявления их предвестников, наиболее целесообразным является проведение исследований с использованием клинико-эпидемиологических методов в рамках доказательной медицины.

Ключевые слова: ожирение, факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, ишемическая болезнь сердца, клинико-эпидемиологические исследования, big data.

Y.Y. Nikolenko, O.V. Martynenko

V.N. Karazin Kharkiv National University

Obesity in the development of coronary artery disease (according to population studies)

Studies of large groups of people in the framework of the big data approach show the key features of the multifactorial mechanisms for the development of comorbid pathology. Limit values, the sequence of shifts of these indicators during the implementation of risk factors and predictors should be determined at the preclinical stage in the population conditions. Clinical and epidemiological methods were used to examine organized contingents — 4,112 people (1,866 men and 2,146 women) aged 20—59 years, unorganized contingent — 7,629 men aged 40—59 years. Established population prevalence of obesity and coronary artery disease, the levels of these indicators. During the five-year prospective study we determined an integral indicator of the percentage increase in new cases of myocardial infarction (MI) per 1000 people / year of observation, depending on the presence of obesity and other risk factors that were found on the primary screening. The percentage increase in myocardial infarction per 1000 people/year of observation in the presence of obesity, mainly among women in the 50—59 age group, has been demonstrated. The applied mathematical model allows monitoring and correction of risk factors at the preclinical stage, depending on the presence or absence of risk factors, predictors of the disease. Based on the multifactorial nature of the genesis of chronic pathology and the resulting difficulties of early detection of their precursors, it is most appropriate to conduct research using clinical and epidemiological methods in the framework of evidence-based medicine.

Key words: obesity, risk factors for cardiovascular diseases, ischemic heart disease, clinical and epidemiological studies, big data.

Семантический анализ и клиническое значение коморбидности и мультиморбидности

В статье приведена аргументация выбранной тематики в связи с увеличением продолжительности жизни людей, накоплением хронических неинфекционных заболеваний у конкретного человека, что привело к созданию концепции множественности патологии с формированием различных наименований.

Представлено этимологическое определение терминологических элементов: коморбидность, мультиморбидность, полиморбидность, синтропия, полипатия. В хронологической последовательности подан вклад ученых в разработку феномена сочетанных заболеваний. Дана трактовка термина мультиморбидность экспертами ВОЗ и Национального института здоровья и медицинской помощи Великобритании (NICE). Описана классификация возможных взаимоотношений заболеваний: причинная, осложненная и ятрогенная коморбидность. В историческом аспекте поданы методы измерения коморбидности с помощью кумулятивных шкал. Освещена методология количественной оценки прогностических критериев при наличии сопутствующих нозологических форм. Показана диагностическая роль индексов коморбидности для оценки эффективности медицинских мероприятий, исходов заболевания, оценки финансовых затрат на лечение.

Подчеркнуто значение сочетанной патологии для клинической практики в современных условиях. На основании анализа литературных источников предлагаются дискуссионные вопросы, возникающие при определении семантической значимости коморбидности, мультиморбидности и их имплементации в семейную медицину, научные исследования, клиническую эпидемиологию.

Ключевые слова:

коморбидность, мультиморбидность, методы измерения коморбидности, кумулятивная шкала.

Во всем мире отмечается увеличение количества патологических состояний с длительным течением, которые получили название хронические неинфекционные заболевания, при этом нередко у пациента наблюдается поражение различных систем и органов. Развитие нескольких заболеваний у одного больного возникает в ответ на повреждающие экологические факторы и зависит от экономического благосостояния страны проживания, уровня оказания медицинской и социальной помощи.

Безусловно, важным критерием, который определяет появление сочетанной патологии, следует считать возрастные изменения человека. Международные статистические показатели свидетельствуют о пролонгации длительности жизни человека в связи со значительными успехами современной медицины и технологий и, как следствие, увеличении количества людей пожилого и старческого возраста [37].

По данным экспертов Всемирной организации здравоохранения, опубликованным в 2018 г., в период между 2000 и 2050 гг. доля населения в возрасте более 60 лет удвоится с 11 до 22%, соответственно, возрастет доля людей, страдающих несколькими хроническими заболеваниями [38].



О.Н. Ковалева

Харьковский
национальный
медицинский
университет

Резюме
повинно
бути 1800
символів
тут 1572

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Ковальова Ольга Миколаївна
д. мед. н., проф.,
проф. кафедри загальної
практики — сімейної медицини
та внутрішніх хвороб

61022, м. Харків, просп. Науки, 4
E-mail: prokov@gmail.com

Стаття надійшла до редакції
24 січня 2019 р.

Исследования, проведенные в 28 странах, показали, что преобладание множественности хронических состояний сегодня глобальный феномен, характерный как для стран с низким и средним уровнем жизни, так и для стран с высоким доходом [1]. Следует подчеркнуть, что такая тенденция характерна не только для стареющей популяции, но и для лиц молодого возраста. Поэтому врачей давно привлекала проблема сочетанной патологии, были предложены различные термины: коморбидность, мультиморбидность, полиморбидность, синтропия, полипатия. Если обратиться к этимологии этих слов, примечательно, что многие медицинские термины имеют латинское и греческое происхождение. Несмотря на большой арсенал латинизированных медицинских слов, происходящих из далекого прошлого, мы становимся также свидетелями создания новых словосочетаний в ответ на накопление новых знаний, осмысленное восприятие причинно-следственных взаимоотношений в медицине. Все это побуждает к дополнению уже имеющихся терминов и разработке современных интерпретаций терминологии. Применяя медицинскую терминологию, мы нередко не вникаем глубоко в этимологию слова, что приводит к искажению смысла, созданию аналогов, к семантической неоднозначности. В качестве таких примеров можно привести термины, которые используются для обозначения наличия у больного нескольких заболеваний. Это важная проблема для практической медицины с точки зрения оценки этиологии, патогенеза при сосуществовании двух и более нозологических форм, анализа их взаимовлияния, а самое главное, назначения адекватной схемы лечения.

Проблема комбинированной патологии привлекла внимание врачей с давних времен и ознаменовалась появлением термина «артритизм», которым в конце XIX ст. французский профессор Шарль-Жозеф Бушар (С. J. Bouchard, 1837–1915 гг.) впервые обозначил частое сосуществование артропатии, ожирения, сахарного диабета, бронхиальной астмы, экземы, камней в желчном пузыре. Следующий термин, объединяющий несколько заболеваний, принадлежит немецким педиатрам М. фон Пфаундлеру и Л. фон Зехту, которые в начале 20-х гг. XX ст. при наблюдении за 30 тыс. детей пришли к заключению о наличии ряда синдромов и нозологических форм заболеваний у конкретного ребенка и назвали это явление синтропией. Существующий и наиболее часто используемый в настоящее время в медицинской литературе термин коморбидность возник благодаря американскому эпидемиологу профессору Альвану Файнштейну (A.R. Fein-

stein, 1925–2001 pp.), который в 1970 г. использовал это понятие для обозначения «дополнительных клинических проявлений, которые существуют или могут появиться самостоятельно и отличаются от основного заболевания» [17].

Концепция мультиморбидности впервые была представлена в публикации из Германии и оставалась приоритетной преимущественно для немецких авторов на протяжении 14 лет [8]. С 1976 по 1990 г. термин мультиморбидность был использован в тексте 72 публикаций, из них 66 статей на немецком языке. Благодаря научным исследованиям в сфере гериатрической психологии была обобщена роль мультиморбидности, которая признана международной проблемой [13].

В современных условиях для представления аналогичных составляющих используются также такие термины, как полиморбидность, полипатия, и в целом, наряду с вышеперечисленными терминами, это вызывает дискуссионные вопросы, так как до сих пор не разработана единая трактовка этих понятий.

В связи с тем, что эти слова имеют иностранное происхождение, обратимся к этимологии. Термин коморбидность происходит от двух латинских слов: *co* — вместе, *morbis* — болезнь. В составе термина мультиморбидность два латинских слова: *multy* — много, *morbis* — болезнь. Аналогичный термин полиморбидность включает два слова различного языкового происхождения: греческое слово *poly* — много и латинское *morbis* — болезнь. Синтропия имеет греческое происхождение, и на русский язык может переводиться как взаимная связь образов, совместный путь (приставка *syn-* соответствует приставке *co-*, что означает вместе, а корень *trop* — образ, путь). С точки зрения лингвистики полипатия переводится как страдание несколькими болезнями: *poly* — много и *pathos* — страдание.

При анализе представленных выше словосочетаний складывается впечатление, что они являются аналогами: комбинация двух и более патологических состояний. Вместе с тем, появление идентичных по происхождению терминов подчеркивает также стремление авторов заложить в эти устойчивые сочетания различное смысловое содержание.

Интересна судьба термина синтропия в плане исторического языкознания. Этот термин был предложен в начале 20-х гг. XX ст. немецкими педиатрами М. фон Пфаундлера и Л. фон Зехта. Через несколько десятилетий после начала использования немецкими педиатрами понятия синтропии, этим словом стали пользоваться специалисты в других областях знаний. Пионером в данном отношении выступили итальян-

ский математик Луиджи Фантаппи (1940 г.) и биофизики. В связи с развитием информационных технологий термин синтропия нашел применение в этой отрасли. Таким образом, в настоящее время существует биофизическая синтропия (синтропия Фантаппи—Сент-Дьерди—Фуллера), информационная синтропия (синтропия Вяткина). Врачи также могут использовать понятие медицинская синтропия (синтропия Пфаундлера—Зехта), которое трактуется, по мнению авторов, как «наличие двух и более связанных между собой и закономерно развивающихся заболеваний». К синтропии можно причислить и понятие синдрома, поскольку последний выражает родственные отношения составляющих его признаков (совокупность симптомов с общим патогенезом).

Термин полипатия имеет греческое происхождение (*poly* — много и *pathos* — страдание), на русский язык может переводиться как страдание несколькими болезнями, употребляется в медицинской литературе редко и по смысловому содержанию составляющих терминологических элементов больше соответствует словам мультиморбидность, полиморбидность.

Мультифакториальные заболевания — это еще один термин, используемый для обозначения множества патогенетических звеньев у одного пациента. Возникновение этого термина связано с развитием медицинской генетики, стремлением с помощью методов популяционной статистики выявить вклад генетических и средовых факторов в манифестацию определенных заболеваний. Этому направлению способствовало создание и совершенствование молекулярно-генетических технологий с использованием высокоразрешающих методов анализа ДНК, которые открыли широкие возможности для вычисления генетических компонент и факторов среды для реализации определенной нозологической формы. Однако термин мультифакториальные заболевания по своему патогенетическому содержанию не соответствует комбинации ряда заболеваний.

Наряду с созданием терминологической базы для идентификации сочетания заболеваний, исследователи разрабатывали методологию количественного анализа состояния больного и разработки прогностических критериев при наличии сопутствующих нозологических форм. Начиная с 1968 г., было предложено 12 общепризнанных методов измерения коморбидности. Первая кумулятивная шкала для оценки коморбидности CIRS (Cumulative Illness Rating Scale) предложена B.S. Linn и соавт. в 1968 г. [24]. Для суммарной количественной оценки состояния

больного с сочетанной патологией авторами были выделены следующие градации: отсутствие заболеваний выбранной системы; легкие отклонения от нормы или перенесенные в прошлом заболевания; болезни, нуждающиеся в назначении медикаментозной терапии; заболевание, ставшее причиной инвалидности; тяжелая органическая недостаточность, требующая проведения неотложной терапии.

Данная система была дополнена M.D. Miller и соавт. в 1992 г. и включала особенности больных пожилого возраста, поэтому нашла применение в геронтологической психиатрической практике и научных исследованиях. Модификация системы у пожилых больных получила название CIRS-G (Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics) [26]. Модифицированные методики для оценки коморбидности у пожилых были разработаны в 2002 г. (индекс GIC — Geriatric Index of Comorbidity) и в 2005 г. (индекс FCI Functional Comorbidity Index) [20, 30].

S. Greenfield, G. Apolone были предприняты попытки прогнозировать течение процесса у больных со злокачественными заболеваниями, а в дальнейшем для расчета продолжительности пребывания в стационаре и риска повторной госпитализации больного после проведенного хирургического вмешательства больных после замены тазобедренного сустава на основании системы ICED с введением индекса сосуществующих заболеваний (Index of Co-Existent Disease) [19].

Наиболее востребованными оказались прогностические валидные критерии в отношении смертности больных с учетом возраста и наличия коморбидной патологии, разработанные M. Charlson в 1987 г. На основании длительных наблюдений за пациентами было сделано заключение об ухудшении прогноза для жизни больного по мере увеличения у него количества сочетанной патологии, при этом были представлены расчетные показатели [10].

Клиническое значение индекса коморбидности Charlson состоит в том, что появилась возможность количественно оценивать кумуляцию прогностических маркеров при сочетании хронических заболеваний и, тем самым, контролировать их исход. До внедрения такого подхода в научных исследованиях изучалась, как правило, изолированная патология, больные с сопутствующими заболеваниями входили в группу исключения, что лимитировало количество пациентов и ограничивало заключительные выводы. Следует отметить, что индекс коморбидности Charlson не утратил свою значимость, о чем свидетельствует использование его в более чем 14 519 публикациях, так как он показал свою

целесообразность как прогностический маркер у диализных больных, при расчете финансовых затрат на лечение больных, особенно пожилого возраста, что очень актуально в условиях страховой медицины [29].

Группа японских медиков использовала обновленную версию индекса Charlson для анализа ассоциации между коморбидностью и финансовыми расходами на лечение больных старше 75 лет, проживающих в одном из районов Токио, и представила количественное выражение влияния сочетанной патологии у пожилых на экономические показатели, обусловленные как затратами на лечение, так и на уход за пациентами [33].

В публикации 2018 г. предлагается наряду со «старым, но общепринятым индексом коморбидности Charlson» использовать новый индекс коморбидности, специфичный для ревматоидного артрита, для оценки риска смертности при данной патологии [2].

Использование нового индекса коморбидности нашло применение для ретроспективного анализа клинического эффекта нового метода лечения когорты больных ревматоидным артритом ингибитором фактора некроза опухолей α в сравнении со стандартными схемами [5].

Вместе с тем, суммируя имеющиеся в литературе сведения о возможности использования количественных индексов предикторов прогноза заболевания, эффективности лечения, риска смертности, необходимо констатировать, что, несмотря на разнообразие методов оценки коморбидности, отсутствует единый общепринятый способ ее измерения.

Следующая задача для клинициста, занимающегося сочетанной патологией, состоит в целесообразной классификации возможных взаимоотношений комбинации заболеваний. Выделяют такие формы коморбидности: причинную, случайную, осложненную, неустановленную и ятрогенную. Примером причинного (каузального) варианта коморбидности может служить атеросклероз различных сосудов как морфологический субстрат, приводящий к реализации клинических проявлений: ишемическая болезнь сердца, дисциркуляторная атеросклеротическая энцефалопатия, инсульт, атеросклероз сосудов нижних конечностей с ишемией, атеросклероз мезентериальных сосудов и пр. В ряде случаев коморбидность обусловлена развитием новых симптомов на фоне основного заболевания, что в диагностическом заключении трактуется как осложнение, например у больного с патологией сердечно-сосудистой системы в хронологической последовательности возникает синдром

сердечной недостаточности в виде отдельных симптомов: одышка, цианоз, отеки, гидроторакс, олигурия. Такой вариант коморбидности следует признать осложненным. Определенные трудности возникают при интерпретации случайной коморбидности. Действительно, мы можем наблюдать у одного больного заболевание с поражением различных систем. Особенно специфична такая ситуация для лиц пожилого и старческого возраста — гериатрическая мультиморбидность. Известно, что у больных старших возрастных групп наблюдается аккумуляция заболеваний, прежде всего цереброваскулярного характера. В результате гиподинамии и метаболических нарушений в этой когорте пациентов регистрируется ожирение, дислипидемия, сахарный диабет 2 типа, остеопороз, хроническое обструктивное заболевание легких, остеоартроз и др. Естественно, возникает вопрос: сочетание ряда заболеваний носит случайный характер или все-таки существуют единые патогенные механизмы, которые запускают общие звенья патофизиологического каскада? Ответ на него можно получить при проведении углубленного научного поиска, и мы являемся свидетелями изучения сочетанной патологии, анализа особенностей патогенеза заболеваний в условиях мультиморбидности, оценки возможных механизмов антагонизма и синергизма, создания рациональной лечебной стратегии.

Научная направленность исследований в отношении выявления возможных механизмов отягощения сочетанной патологии чрезвычайно актуальна, что подтверждается регламентацией специальности с шифром 14.01.02 — внутренние болезни, с определением в соответствии с паспортом: «отрасль науки, которая изучает распространенность, этиологию, патогенез, прогноз, а также разрабатывает и анализирует эффективность методов диагностики, профилактики и лечения сочетанных заболеваний внутренних органов, которые относятся к двум и более специальностям клинической медицины терапевтического направления».

Привлечение внимания к сочетанной патологии находит свою логическую аргументацию, так как в связи с увеличением продолжительности жизни людей во всем мире регистрируется возрастание популяционного показателя коморбидности с 12,9 до 95,1% [6], что влечет за собой ухудшение функциональных возможностей организма, обусловленное наличием у конкретного человека хронических заболеваний, которые накапливаются по мере старения [18, 27]. В сравнении с изолированной патологией коморбидность и мультиморбидность ассоциируются с

более значительным снижением качества жизни, высоким уровнем смертности, что значительно усугубляется по мере старения [3, 25, 35].

В клинической практике мультиморбидность проявляется тяжелым течением заболевания, частыми госпитализациями, увеличением затрат на лечение, что ложится экономическим бременем на систему здравоохранения в целом, особенно ее первичного звена [12]. В первую очередь, акценты должны быть сделаны на стареющую популяцию с высоким уровнем коморбидности, мультиморбидности, инвалидности, что требует создания новых стратегий, приоритетов с целью интеграции геронтологических аспектов в клиническую практику [15].

Таким образом, получены убедительные данные о неблагоприятных влияниях сочетанной патологии на клинический статус пациента, затраты на лечение, качество и продолжительность жизни. Несмотря на пристальное внимание ученых, специалистов в области практического здравоохранения к рассмотрению этой проблемы, многие дискуссионные вопросы, возникающие при определении терминологической значимости коморбидности и мультиморбидности, остаются нерешенными. Начало этой полемики было положено в 1996 г. с появлением статьи с интригующим названием, в которой авторы M. Van den Akker, F. Buntinx, S. Roos и др. отметили существующие различия между коморбидностью, мультиморбидностью и сделали попытку найти семантическое различие между этими наименованиями [34]. Van den Akker, рассматривая коморбидность чаще всего как сосуществование у пациента двух или более патологических состояний, при этом подчеркивал, что сочетание заболеваний должно быть патогенетически обусловлено. Некоторые авторы считают, что мультиморбидность, полиморбидность предусматривают комбинацию нескольких заболеваний, которые не имеют общих патогенетических истоков, другие же не считают патогенез основой объединения нозологических форм.

Представляет интерес поиск паттернов мультиморбидности в возрастном аспекте, поскольку до настоящего времени не разработаны стандартные модели для выделения наиболее валидных заболеваний, требуется усовершенствование статистических методов для группировки заболеваний (факторный, кластерный анализ и пр.), выбор заболеваний (хронические и/или острые) [14, 23]. Этому направлению посвящено исследование, результаты которого опубликованы в 2018 г. [21]. Цель работы состояла в идентификации хронических заболеваний и их вариаций на протяжении 6 лет у пациентов старше

65 лет из 50 первичных медицинских центров Барселоны. При наблюдении были сформированы кластеры наиболее распространенных заболеваний в этой когорте больных: сердечно-сосудистые, эндокринные, пищеварительного тракта, респираторные, неврологические, психиатрические, мышечно-скелетные.

Вопрос о возможности выбора единого термина, описывающего наличие множественной патологии у одного пациента, остается открытым. Следует отметить, что в последние годы в американской и западноевропейской литературе все чаще встречается термин коморбидность [4]. Так, коморбидность определяется как любое заболевание или фактор риска, который во взаимодействии с основным заболеванием ухудшает его течение [31]. Однако, следует отметить, что в систематике заболеваний, представленных в Международной классификации болезней X пересмотра (МКБ-10), нет термина коморбидность.

Обращают на себя внимание разнообразные трактовки термина мультиморбидность, которые представлены в последние годы в англоязычных медицинских публикациях. По определению экспертов ВОЗ, мультиморбидность представляет собой наличие у одного человека двух или более хронических состояний, представляющих проблему для здоровья, при этом ни одно из этих состояний в будущем не должно превалировать над другими сосуществующими состояниями по отношению к пациенту, оказанию медицинской помощи и даже академических научных перспектив [7, 36].

В соответствии с определением экспертов Национального института здоровья и медицинской помощи Великобритании (NICE), мультиморбидность — это наличие двух и более хронических или рецидивирующих состояний/заболеваний, которые могут включать: соматические и психические заболевания, последствия инволютивных процессов, сенсорные нарушения, наркотическую и алкогольную зависимость и пр. [16]. Эксперты NICE полагают, что важны дальнейшие клинические и социальные исследования для тщательного поиска специфических различий в контексте коморбидности и мультиморбидности.

В 2017 г. A. Calderón-Larrañaga, D.L. Vetrano, G. Onder и соавт. в своей статье трактуют мультиморбидность у одного индивидуума в виде совместных множественных хронических состояний, которые классифицируются как хронические, вызваны необратимыми патологическими изменениями, требующими реабилитации или длительного периода лечения [9]. Сложность трактовки термина мультиморбидность в практике семейной медицины освещена в исследо-

вании J.Y. Le Reste, P. Nabbe, C. Rivet и соавт. [22]. Эксперты представили сравнительную характеристику слова мультиморбидность на английском языке в качестве эквивалента перевода на десять европейских языков, используя для анализа процедуру Дельфи — девять команд, состоящих из 12—30 экспертов из разных стран. Обоснованием этого исследования явились сведения о значительном увеличении количества людей преклонного возраста в Европе, что требует семантической и концептуальной гомогенности перевода слова мультиморбидность на европейские языки, так как это важный шаг для идентификации пациентов с сочетанной патологией в Европе и необходимое направление дальнейших научных разработок.

Таким образом, проблема сочетанной патологии не потеряла своей актуальности до настоящего времени и востребована в клинической эпидемиологии. Несомненный интерес вызывает то, что было создано международное научное общество мультиморбидности [32]. Вместе с тем, требуется усовершенствование стратегии по созданию

национальных баз данных и регистров коморбидных и мультиморбидных больных. Фундаментом для подобной работы и сопоставимости полученных результатов должна служить унификация терминологии, на что обратили внимание эксперты Medical Subject Headings (MeSH) в январе 2018 г., рассматривая важность разграничения понятий коморбидность и мультиморбидность, используемых в публикациях и систематических обзорах. K. Nicholson, T.T. Makovski, L.E. Griffith обратили внимание на то, что в некоторых статьях, где используется термин коморбидность, более оправданным будет употребление термина мультиморбидность, и наоборот, термин мультиморбидность заменяет термин коморбидность, более того, появился такой термин, как множественная коморбидность [28].

Следовательно, необходимо продолжить исследования этой важной концепции семантического определения, селекции, измерения, клинической значимости сочетанной патологии с имплементацией в международное медицинское сообщество.

Конфликта интересов нет.

Список литературы

1. Afshar S., Roderick P.J., Kowal P. et al. Multimorbidity and the inequalities of global ageing: a cross-sectional study of 28 countries using the World Surveys // BMC Public Health.— 2015.— Vol.15.— P. 776—786. doi: 10.1186/s12889-015-2008-7.
2. Aslam F., Khan N.A. Tools for the Assessment of Comorbidity Burden in Rheumatoid Arthritis // Front Med. (Lausanne).— 2018.— Vol. 16.— P. 39—45. doi: 10.3389/fmed.2018.00039.
3. Bayliss E.A., Ellis J.L., Steiner J.F. Subjective assessments of comorbidity correlate with quality of life health outcomes: initial validation of a comorbidity assessment instrument // Health Qual. Life Outcomes.— 2005.— Vol. 3 (1).— P. 51—55. doi: 10.1186/1477-7525-3-51.
4. Beasley J.W., Starfield B., van Weel C. et al. Global health and primary care research // J. Am. Board Fam. Med.— 2007.— Vol. 20 (6).— P. 518—526. doi: 10.3122/jabfm.2007.06.070172.
5. Biggioggero M., Mesina F., Favalli E.G. The Use of Rheumatic Disease Comorbidity Index for Predicting Clinical Response and Retention Rate in a Cohort of Rheumatoid Arthritis Patients Receiving Tumor Necrosis Factor Alpha Inhibitors // Biomed. Res. Int.— 2019.— Vol. 10.— P. 6107217. doi: 10.1155/2019/6107217. eCollection 2019.
6. Boyd C.M., Shadmi E., Conwell L.J. et al. A pilot test of the effect of guided care on the quality of primary care experiences for multimorbid older adults // J. Gen. Intern. Med.— 2008.— Vol. 23 (5).— P. 536—542. doi: 10.1007/s11606-008-0529-9.
7. Boyd C.M., Fortin M. Future of multimorbidity research: should understanding of multimorbidity inform health system design? // Public Health Rev.— 2010.— Vol. 32.— P. 451—474.
8. Brandmeier P. Multimorbidity among elderly patients in an urban general practice // ZFA.— 1976.— Vol. 52 (25).— P. 1269—1275.
9. Calderon-Larrafiaga A., Vetrano D.L., Onder G. et al. Assessing and measuring chronic multimorbidity in the older population: a proposal for its operationalization // J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.— 2017.— Vol. 72 (10).— P. 1417—1423. doi: 10.1093/gerona/glw233.
10. Charlson M.E., Pompei P., Ales H.L. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation // J. Chronic Dis.— 1987.— Vol. 40.— P. 373—383.
11. Charlson M.E., Charlson R.E., Marinopoulos S.S. et al. The Charlson Comorbidity Index is adapted to predict costs of chronic disease in primary care patients // J. Clin. Epidemiol.— 2008.— Vol. 61 (12).— P. 1234—1240. doi: 10.1016/j.jclinepi.2008.01.006.
12. Hazra N., Rudisill C., Gulliford M. Determinants of health care costs in the senior elderly: age, comorbidity, impairment, or proximity to death? // Eur. J. Health Econ.— 2018.— Vol. 19 (6).— P. 831—842. doi: 10.1007/s10198-017-0926-2.
13. Heuft G. Future research perspectives of a psychoanalytical gerontopsychophysiology — personality and the aging process // Z. Gerontol.— 1990.— Vol. 23 (5).— P. 262—266.
14. Holzer B.M., Siebenhuener K., Bopp M., Minder C.E. Evidence-based design recommendations for prevalence studies on multimorbidity: improving comparability of estimates // Popul. Health Metr.— 2017.— Vol. 15 (1).— P. 9—12. doi: 10.1186/s12963-017-0126-4.
15. Fabbri E., Zoli M., Gonzalez-Freire M. et al. Aging and multimorbidity: new tasks, priorities and frontiers for integrated gerontological and clinical research // J. Am. Dir. Med. Assoc.— 2015.— Vol. 16 (8).— P. 640—647. doi: 10.1016/j.jamda.2015.03.013.
16. Farmer C., Fenu E., O'Flynn N. et al. Clinical assessment and management of multimorbidity: summary of NICE guidance // BMJ.— 2016.— Vol. 354.— P. 14843. doi: 10.1136/bmj.i4843.
17. Feinstein A.R. Pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease // J. Chronic Dis.— 1970.— Vol. 23 (7).— P. 455—468. doi: 10.1136/bmj.i4843.
18. Fortin M., Bravo G., Hudon C. et al. Relationship between multimorbidity and health-related quality of life of patients in primary care // Qual. Life Res.— 2006.— Vol. 15 (1).— P. 83—91. DOI: 10.1007/s11136-005-8661-z.
19. Greenfield S., Apolone G. The importance of coexistent disease in the occurrence of postoperative complications and one-year recovery in patients undergoing total hip replacement: Comorbidity and outcomes after hip replacement // Med. Care.— 1993.— Vol. 31.— P. 141—154.
20. Grolla D.L., Tob T., Bombardieri C. et al. The development of a comorbidity index with physical function as the outcome // J. Clin. Epidemiol.— 2005.— Vol. 58 (6).— P. 595—602.

21. Guisado-Clavero M., Roso-Llorach A., López-Jimenez T. et al. Multimorbidity patterns in the elderly: a prospective cohort study with cluster analysis // *BMC Geriatr.*— 2018.— Vol. 18 (1).— P. 16—19. doi: 10.1186/s12877-018-0705-7. doi: 10.1186/s12877-018-0705-7.
22. Le Reste J.Y., Nabbe P., Rivet C. et al. The European General Practice Research Network Presents the Translations of Its Comprehensive Definition of Multimorbidity in Family Medicine in Ten European Languages // *PLoS One.*— 2015.— Vol. 10 (1).— e0115796. doi: 10.1371/journal.pone.0115796.
23. Liao M., Li Y., Kianifard F. et al. Cluster analysis and its application to healthcare claims data: a study of end-stage renal disease patients who initiated hemodialysis // *BMC Nephrol.*— 2016.— Vol. 17 (4).— P. 25—28. doi: 10.1186/s12882-016-0238-2.
24. Linn B.S., Linn M.W., Gurel L. Cumulative illness rating scale // *J. Amer. Geriatr. Soc.*— 1968.— Vol. 16.— P. 622—626.
25. Marengoni A., Angleman S., Melis R. et al. Aging with multimorbidity: a systematic review of the literature // *Ageing Res. Rev.*— 2011.— Vol. 10 (4).— P. 430—437. doi: 10.1016/j.arr.2011.03.003.
26. Miller M.D., Paradis C.F., Houck P.R. et al. Rating chronic medical illness burden in geropsychiatric practice and research: application of the Cumulative Illness Rating Scale // *Psychiatry Res.*— 1992.— Vol. 41 (3).— P. 237—248.
27. Murray C.J.L., Barber R.M., Foreman K.J. et al. Global, regional, and national disability-adjusted life years (DALYs) for 306 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 188 countries, 1990—2013: quantifying the epidemiological transition // *Lancet.*— 2015.— Vol. 386.— P. 1990—2013.
28. Nicholson K., Makovski T.T., Griffith L.E. et al. Multimorbidity and comorbidity revisited: refining the concepts for international health research // *J. Clin. Epidemiol.*— 2019.— Vol. 105.— P. 142—146. doi: 10.1016/j.jclinepi.2018.09.008.
29. Pugh J., Goodland A., Prichard A. et al. Frailty and comorbidity are independent predictors of outcome in patients referred for pre-dialysis education // *Clin. Kidney J.*— 2016.— Vol. 9 (2).— P. 324—329. doi: 10.1093/ckj/sfv150.
30. Rozzini R., Frisoni G.B., Ferrucci L. et al. Geriatric Index of Comorbidity: validation and comparison with other measures of comorbidity // *Age Ageing.*— 2002.— Vol. 31 (4).— P. 277—285.
31. Starfield B. Global health, equity, and primary care // *J. Am. Board Fam. Med.*— 2007.— Vol. 20 (6).— P. 511—513. doi: 10.3122/jabfm.2007.06.070176.
32. Stewart M.A., Fortin M., Britt H.C. et al. Comparisons of multimorbidity in family practice — issues and biases // *Fam. Pract.*— 2013.— Vol. 30.— P. 473—480. doi: 10.1093/fampra/cmt012.
33. Takahiro Mori, Shota Hamada, Satoru Yoshie et al. The associations of multimorbidity with the sum of annual medical and long-term care expenditures in Japan // *BMC Geriatr.*— 2019.— Vol. 19.— P. 69—77. doi: 10.1186/s12877-019-1057-7.
34. Van den Akker M., Buntinx F., Roos S. et al. Comorbidity or multimorbidity: what's in a name? A review of the literature // *Eur. J. Gen. Pract.*— 1996.— Vol. 2.— P. 65—70.
35. Violan C., Foguet-Boreu Q., Flores-Mateo G. et al. Prevalence, determinants and patterns of multimorbidity in primary care: a systematic review of observational studies // *PLoS One.*— 2014.— Vol. 9 (7).— P. 3—11. doi: 10.1371/journal.pone.0102149.
36. World Health Organization The World Health Report 2008. Primary Health Care — Now more than ever. World Health Organization, editor // *The World Health Report.*— World Health Organization.— 2008.— P. 8.
37. World Health Organisation. Strategy and action plan for healthy ageing in Europe, 2012—2020 // WHO, Copenhagen, Denmark.— 2012.
38. World Health Organisation. World health statistics 2014 // WHO, Geneva, 2014.

О.М. Ковальова

Харківський національний медичний університет

Семантичний аналіз та клінічне значення коморбідності і мультиморбідності

У статті наведено аргументацію вибраної тематики в зв'язку з збільшенням тривалості життя людей, накопиченням хронічних неінфекційних захворювань у конкретної особи, що призвело до створення концепції множинної патології з формуванням різних найменувань. Подано етимологічне визначення терміноелементів: коморбідність, мультиморбідність, поліморбідність, синтропія, поліпатія. В хронологічній послідовності висвітлено вклад учених в створенні феномену сполучених захворювань. Представлено трактовку терміна мультиморбідність експертами ВООЗ і Національного інституту здоров'я та медичної допомоги Великобританії (NICE). Описано класифікацію можливих взаємовідносин комбінації захворювань: причинна, ускладнена та ятрогенна. В історичному аспекті подано методи вимірювання коморбідності за допомогою кумулятивних шкал. Висвітлено методологію кількісної оцінки прогностичних критеріїв за наявності супутньої патології. Показана діагностична роль індексів коморбідності для оцінки ефективності медичних заходів, можливих наслідків захворювання, оцінки фінансових витрат на лікування.

Підкреслено значення поєднаної патології для клінічної практики в сучасних умовах. На підставі аналізу літературних джерел пропонуються дискусійні питання, що виникають при визначенні семантичної значимості коморбідності, мультиморбідності та їх імплементації в сімейну медицину, наукові дослідження, клінічну епідеміологію.

Ключові слова: коморбідність, мультиморбідність, методи вимірювання коморбідності, кумулятивна шкала.

О.М. Kovalyova

Kharkiv National Medical University

Semantic analysis and clinical importance of comorbidity, multimorbidity

In article is there argument for choice such theme because is observed the increasing of duration health life which characterized by accumulation of chronic non infectious diseases resulting in formation of coexistent pathology with different terms. The etymological definition of comorbidity, multimorbidity, polymorbidity, syntrophy, polyopathy have been recognized. The contribution of scientists in creation of multimorbidity concept in chronological sequence have been shown. Comprehensive definition of multimorbidity according to experts of WHO and NICE have been generalized. Classification of relationship the combined diseases have been described: causal, complicated, iatrogenic. The methods of quantitative assessment of comorbidity using cumulative scales have been recognized in historical background. The diagnostic role of a comorbidity indexes for analyses health services efficacy and costs, outcomes of diseases have been included.

The importance of concomitant pathology in clinical practice in modern condition have been shown. The ambiguous questions due to published data related to comprehensive interpretations of comorbidity, multimorbidity and their implementation in family medicine, scientific research and clinical epidemiology have been proposed.

Key words: comorbidity, multimorbidity, methods of comorbidity assessment, cumulative scale.

Синдром хронічної втоми: клініко-патофізіологічні, діагностичні та диференційно- діагностичні аспекти (огляд літератури та дані власних спостережень)

Частина 1

Мета роботи — дати аналітичний огляд найважливіших джерел літератури та викласти матеріали власного 15-річного досвіду дослідження проблеми синдрому хронічної втоми (СХВ).

Синдром хронічної втоми — системне захворювання, що характеризується тривалою вираженою втомою, когнітивною дисфункцією, больовими відчуттями різної локалізації, погіршенням працездатності і якості життя, і поширеність якого у світі нещодавно зростає, завдаючи істотних збитків міжнародній спільноті. Цю хворобу вважають одним з нових викликів сучасній медицині світу.

Вченими провідних наукових центрів встановлено, що СХВ — це висококонцентрована стійка і тривала гіпометаболічна відповідь організму на зовнішні стресові чинники, що системно проявляється на рівнях від центральних нервових структур до мітохондрій. Ця недуга супроводжується значними і стійкими імунними порушеннями, цитокиновою дизрегуляцією, низькорівневим системним запаленням, ступінь яких корелює з тяжкістю проявів СХВ та тривалим перебігом. При СХВ часто виявляють різні типи герпесвірусів, вірус хвороби Борна, однак більшість науковців у патогенетичному аспекті розглядають їх як тригери загострень СХВ. Вбачається, що проведені дослідження відкриють нові перспективні шляхи вдосконалення лікування СХВ. Дискутуються різні назви СХВ: «міалгічний енцефаломієліт», «системна хвороба непереносимості напруження». Зазначається, що на сьогодні не існує надійних лабораторних критеріїв діагностики СХВ та ефективних схем лікування. Автори статті наводять орієнтовну схему патогенезу СХВ та діагностичний і диференційно-діагностичний алгоритми цієї хвороби.

Висновки. Синдром хронічної втоми — це недостатньо досліджена та маловідома широкому загалу лікарів хвороба, частота якої в світі нещодавно зростає, методи її діагностики та лікування є низькоефективними та потребують удосконалення.

Ключові слова:

синдром хронічної втоми, причини, патогенез, клініка, перебіг.

Синдром хронічної втоми (СХВ) — це мультиорганне системне захворювання маловідомої етіології, що характеризується стійкою вираженою втомою тривалістю не менше 6 міс (головна ознака), яка не минає після тривалого відпочинку, супроводжується зниженням дієздатності та якості життя, інтермітуючими больовими відчуттями різної локалізації (цефалгії, артралгії, міалгії), епізодами когнітивних дисфункцій, порушень сну тощо [21, 42, 44].

За даними вчених Інституту медицини Національної Академії США, в цій країні близько 2 млн осіб страждають на зазначену хворобу, а на їх медичне обслуговування суспільство США витрачає майже 24 млрд до-



**О.І. Волошин,
Н.В. Бачук-Понич,
Л.О. Волошина,
В.П. Присяжнюк,
В.Л. Васюк,
І.В. Окіпняк**

ВДНЗ України
«Буковинський
державний медичний
університет»,
Чернівці

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Присяжнюк Василь Петрович
д. мед. н., доц. кафедри
пропедевтики внутрішніх хвороб

58002, м. Чернівці, пл. Театральна, 2
E-mail: prysaznyuk_v@ukr.net

Стаття надійшла до редакції
24 січня 2019 р.

ларів щорічно [10]. За повідомленнями інших авторів, число хворих на СХВ у США сягає 4 млн осіб [24, 50]. Ним хворіють переважно люди найбільш працездатного віку, особливо жінки (близько 80%) [16, 21], однак СХВ спостерігається також у дітей та підлітків [45]. Зазначається постійне зростання поширеності цієї недуги у США та у світі [16]. Клінічна багатолікість СХВ, системність його виявів, відсутність надійних лабораторних критеріїв діагностики, дискусійність поглядів на складний та не до кінця вивчений патогенез СХВ, недостатня ефективність існуючих методів лікування – все це вважають одним із сучасних викликів світовій медицині [10, 16]. На сьогодні у світі здійснено численні багатогранні та глибокі дослідження різних сторін патогенезу цієї хвороби, згідно з якими вбачаються нові перспективи вдосконалення лікувального процесу. Системність ураження організму та поглиблені дослідження при зазначеній хворобі залежно від зростаючого рівня діагностичних методів зумовлювали не тільки краще розуміння суті цієї недуги, а й спроб змінити її назву. Зокрема, з широким використанням сучасних методів нейровізуалізації та виявленням певних змін у центральних нервових структурах, чому надавалось переважне патогенетичне значення, на противагу терміну СХВ, на початку ХХІ ст. з'явився термін «міалгічний енцефаломієліт» (МЕ) [14, 15]. Однак за таким терміном применшувалось значення метаболічних та імунологічних порушень в організмі хворих на СХВ. Компромісним формулюванням у подальших дискусіях вчених провідних наукових центрів світу став діагноз СХВ/МЕ чи МЕ/СХВ [13, 24, 25, 29], яким найчастіше до 2015 р. користувалися вчені-клініцисти різних країн. Проте і такий варіант визначення цієї хвороби недостатньою мірою відображає її суть. Комітетом експертів Інституту медицини Національної Академії США запропоновано нову назву: «системна хвороба непереносимості напруження» (Systemic exertion intolerance disease – SEID) [10]. Однак, як і термінологія СХВ, так і SEID не мають шифру в МКХ-Х, що також викликає дискусії. У наукових працях вітчизняних дослідників стійко фігурує термін СХВ [1, 2, 5, 6]. В усіх наукових статтях та численних систематичних оглядах відзначається потреба подальшого всебічного дослідження цієї проблеми та усталення термінології зазначеної хвороби. Але навіть останніми роками в повідомленнях провідних наукових центрів часто терміни СХВ чи МЕ використовуються як синоніми [25, 27, 37].

Мета роботи – аналіз ключових наукових розробок з вивчення синдрому хронічної втоми та

виклад власного 15-річного досвіду щодо цього клінічного напрямку.

Результати. З перших років інтенсивного дослідження проблеми СХВ у підсумковому звіті 1994 р. міжнародної наукової групи на чолі з К. Fukuda [21] і донині велика увага приділялась метаболічним та імунологічним порушенням [18]. Одним з найбільш глибоких та всебічних досліджень метаболоміки при СХВ можна вважати працю вчених Стенфордського університету R.K. Naviaux та співавт. [42], які у 84 осіб вивчали 612 метаболітів у крові за 63 основними біохімічними напрямками (51308 досліджень). Ними встановлено за 20 найбільш важливими біохімічними шляхами різнопланові патологічні зміни. Зокрема, виявлено порушення (переважно зниження) метаболізму сфінголіпідів, фосфоліпідів, пуринів, холестеролу, мікробіому, кінцевих віток амінокислот, метаболізму пероксисом та мітохондрій. Важливо, що порушення метаболізму сфінголіпідів, фосфоліпідів, пурину та холестеролу чітко корелювало із ступенем вираженості СХВ, його тривалістю та тяжкістю неврологічних виявів. Ці автори та інші науковці вважають, що СХВ є висококонцентрованою стійкою і тривалою гіпометаболічною відповіддю організму на середовищний стрес, що системно проявляється на рівнях від центральних нервових структур до мітохондрій [38, 40, 41]. Зазначені дослідження, з одного боку, дали можливість зрозуміти, чому застосування в минулому окремих метаболітотропних препаратів при СХВ не давало належних результатів лікування, але головне – вони відкривають нові перспективні шляхи раціонального пошуку диференційованих терапевтичних підходів у лікуванні цієї недуги, зокрема у виборі полікомпонентних метаболітотропних засобів із різними механізмами дії, та у відпрацюванні режимів підтримуючої терапії з урахуванням ступенів тяжкості СХВ. Ймовірно, що такий спектр та особливості виявлених різнопланових системних метаболічних порушень є ключовою ланкою, яка лежить в основі зниження функціонування та розвитку певних структурних змін в органах і системах, особливо тих, що виконують різні регуляторні функції, як-от ЦНС, ВНС, ендокринна та імунна системи.

За цей же період часу в полі зору науковців постійно було дослідження особливостей імунологічних порушень [5, 8]. Практично в усіх роботах означеного наукового напрямку констатуються суттєві імунологічні зміни за типом стійкого імунодефіцитного стану, переважно в Т-ланці імунітету [19, 46], натуральних кілерів [12, 18], цитокинового дисбалансу з переважним збільшенням прозапальних цитокинів [11, 35].

Зокрема, для кращого розуміння гетерогенності виявів СХВ та існуючих стратегій її лікування М. Hornig та співавт. [24] в двох великих багаточентрових когортних дослідженнях у хворих на МЕ/СХВ визначали панель із 51 цитокину в плазмі крові і встановили глибоку дисфункцію імунних маркерів плазми з домінуванням прозапальних цитокинів упродовж перебігу від раннього періоду хвороби, особливо при тривалому і вираженому клінічно МЕ/СХВ. У більш тонкому пілотному дослідженні підкласів Т-клітин і цитокинового профілю при СХВ В. Ford і співавт. [19] встановили достовірне збільшення Th-ефекторів, Th-клітин імунної пам'яті та цитотоксичних Th-ефекторів при зниженні Т-регуляторів, Th1/Th2 співвідношення, числа натуральних кілерів на тлі достовірного переважаання прозапальних цитокинів. Проведено паралелі між результатами імунологічних досліджень та параметрами периферичних маркерів запалення, таких як С-реактивний білок, кількість лейкоцитів, ШОЕ, клінічними виявами СХВ. Встановлено, що СХВ супроводжується дисфункцією імунної системи, цитокиною дизрегуляцією та виявами низькоінтенсивного системного запалення, однак останні найслабше відображають патогенетичну суть СХВ. Важливий акцент більшості таких досліджень: ступінь імунологічних порушень та цитокинової дизрегуляції корелюють зі ступенями клінічних виявів СХВ та його давністю. Порівнюючи особливості цих порушень із симптоматикою з боку ЦНС, G. Morris та співавт. [37–39] вважають, що останні є наслідком нейрозапального та аутоімунного процесів, які порушують функціонування гіпоталамо-гіталярно-адреналової осі, зумовлюють нейроендокринну дизрегуляцію і є однією з основних причин хронічної втоми, дисфункції нервової, ендокринної, імунної систем [27, 28, 43], ослаблення когнітивних функцій, депресії, погіршення сну, психосоціальних відхилень [32, 33, 43, 48], погіршення діяльності серцево-судинної системи [23].

Не менш важливими та дискусійними є дослідження ролі вірусних інфекцій у генезі СХВ. Найбільшу увагу привернуто до вивчення ролі герпесвірусної групи (цитомегаловірус, вірус Епштейна—Барр, герпесвірус VI типу) [28, 29, 47, 51], а також вірус хвороби Борна [7, 34]. Проте, свідчення епідеміологів та інфекціоністів вказують на високу популяційну поширеність цих збудників (до 40%) [3, 4], в той час як явища СХВ у країнах із високими темпами життя, таких як США, сягають лише 0,2–0,4%. Більшість вчених вважають зазначених збудників в організмі лише тригерами СХВ, а не причиною [1, 8,

9]. Яскраві хворобливі вияви ці патогени мають лише при первинному контакті, часто ще в дитячому віці, а надалі, володіючи дуже складним механізмом внутрішньоклітинного (внутрішньоядерного) паразитування, вони пожиттєво залишаються в людському організмі, епізодично реактивуються за різних причин значного ослаблення організму людини [3, 4].

Глибшу характеристику цієї групи збудників дано в оглядовій роботі вітчизняних імунологів-інфекціоністів В.Є. Казмірчук та Д.В. Мальцева [4]. Вони зазначають, що основними властивостями герпесвірусів є: убіквітарність, пантропізм, опортуністичність, імуносупресивність, загальна сприйнятність, здатність використовувати різні механізми передачі, складна стратегія паразитування.

Наведене певною мірою дозволяє краще зрозуміти роль герпесвірусів при СХВ: здатність перебувати в будь-яких тканинах (убіквітарність) та уражати їх (пантропізм), включаючи нервові структури, але для цього потрібні певні умови ослаблення організму будь-якими факторами (опортуністичність); реактивація герпесвірусного процесу зумовлює (чи посилює) імуносупресію, системне запалення, їх стійкість, а складна стратегія паразитування, що дозволяє уникати певною мірою навіть сучасних антивірусних засобів [36], є однією з причин практично незадовільних результатів лікування СХВ. Тому в патогенетичній діагностиці СХВ важливо довести не просто наявність будь-якого із зазначених збудників (за рівнями імуноглобуліну G), а й явище їх реактивації (за рівнем імуноглобуліну M), що визначатиме відповідні тактичні доповнення в лікувальних комплексах. Зазначені особливості паразитування герпесвірусів в ослабленому організмі можна вважати однією з важливих причин системності та поліорганності виявів СХВ, стійкості дезадаптації на різних рівнях і низьких результатів лікування.

Новітні дослідження вказують, що при цій хворобі мають місце певні генетичні порушення [9, 17, 20, 26, 30], а також генетична схильність до СХВ [30].

Діагностика. В численних оглядах зазначається, що діагностична «одісея» таких хворих є складною та тривалою, особливо в первинній ланці лікарської допомоги. Пацієнти роками мігрують між лікарями різних фахів, безуспішно лікуються від різних наявних у них банальних соматичних захворювань, а із встановленням діагнозу СХВ ставлення лікарів до них коливається від скептичного, іноді недоброзичливого, до спроб усебічного підходу лікарів у лікувально-профілактичному аспекті із щирим бажанням їм

допомогти [10, 13, 16]. Тому з початку XXI ст. відбулись низка експертних консенсусних форумів, на яких вчені намагалися дати лікарям «інструмент» діагностики та лікування цієї недуги.

Так, у 2002 р. Центром контролю здоров'я США було розроблено критерії діагностики і менеджменту СХВ [44]. Головною клінічною ознакою СХВ вважається постійна виражена втома, що знижує середню фізичну активність більш ніж на 50% упродовж не менше 6 міс та не зникає після звичного відпочинку, при виключенні інших захворювань, що можуть зумовити подібні явища (другий основний критерій), зокрема колагенози, активний туберкульоз чи ревматизм, СНІД, вірусні гепатити В, С, фіброміалгія, мононуклеоз, бруцельоз, захворювання щитоподібної залози, онкологічні, онкогематологічні процеси, анемії тощо.

Додатковими критеріями діагностики СХВ вважаються: розлиті цефалгії, мігруючі артралгії, міалгії, біль, першіння в горлі, лабільність настрою зі схильністю до депресії, зниження пам'яті, здатності до концентрації уваги, порушення сну, субфебрилітет, незначне збільшення та болючість лімфовузлів у декількох зонах.

За даними цього Центру, діагноз СХВ вважається доведеним, якщо є два головних і 4–6 додаткових критеріїв.

У 2011 р. група вчених та клініцистів із 13 країн, де найбільш глибоко досліджувалась ця патологія (США, Канада, Англія, Бельгія, Австралія, Японія, Чилі та ін.), підбили підсумки новітніх досліджень СХВ, підкресливши мультисистемність невропатології та запального процесу. Ними консенсусно розроблено інтернаціональні критерії діагностики і запропоновано більш коректну, на їх думку, назву: «міалгічний енцефаломієліт», визначено чіткіші критерії для лікарів первинної ланки, педіатрів та для наступних наукових досліджень [14, 37]. Проте в подальшому такий підхід не знайшов достатньо прихильників клінічної медицини і запанував компромісний діагноз: міалгічний енцефаломієліт/синдром хронічної втоми [13, 16, 25, 29, 33].

Тому у 2015 р. за дорученням Департаменту здоров'я і людських ресурсів, Національного інституту здоров'я, Агентства медичної допомоги, наукових досліджень та якості, Центру з контролю здоров'я і профілактики США, Інституту медицини Національної Академії США дослідив причини недостатньої діагностичної бази МЕ/СХВ, визначення нових діагностичних критеріїв та уточнення назви цієї патології [10, 16]. У цьому аспекті експертами названої установи зазначено, що лише в одній третині вищих медичних закладів надається інформація про

МЕ/СХВ, менш ніж у половину медичних підручників включено інформацію про цю хворобу. Тобто, більшість майбутніх лікарів не мають джерел належних знань про МЕ/СХВ, окрім численних публікацій у наукових журналах.

У цьому контексті цікаво було б розглянути ставлення до означеного питання в Україні...

Щодо критеріїв діагностики МЕ/СХВ, то експертами цієї авторитетної клінічної установи не змінено суттєво критерії Центру з контролю здоров'я США 2002 р. [44]. Наголошено, що порушення щоденного функціонування, хворобливий стан після напруження (відсутність зникнення симптомів після фізичної, розумової і емоційної активності) і «неосвіжаючий» сон є найбільш універсальними симптомами у хворих на СХВ/МЕ. Запропоновані критерії діагностики досить просто можна реалізувати при старанному зборі й оцінці скарг, анамнезу хвороби з акцентом на виявлення особливостей перебігу, факторів ризику, результатів попередніх етапів лікування, оцінки об'єктивного статусу та рутинних методів обстеження. Поглиблені методи дообстеження та додаткові консультації доцільно здійснювати в контексті виключення інших захворювань, що можуть супроводжуватися подібними синдромами. Автори вважають, що запропоновані критерії МЕ/СХВ потрібно широко впроваджувати в клінічну практику, включаючи лікарів первинної допомоги, невідкладної допомоги, професійних клінічних асоціацій терапевтів, психіатрів, неврологів, спеціалістів поліклінік. Зазначається, що термін «міалгічний енцефаломієліт» не є прийнятним для означення цієї патології, оскільки необхідні складні докази запального ураження мозку у пацієнтів, а міалгія не є ключовим симптомом даного захворювання. Експерти Інституту медицини Національної Академії США взамін терміну МЕ/СХВ пропонують новий: «системна хвороба непереносимості напруження», що також не вкладається в нинішні традиційні підходи та мислення лікарів щодо означення вісцеропатології. У найближчі роки слід очікувати узгоджених на міжнародному рівні дефініцій цієї хвороби.

Перебіг. У численних публікаціях та літературних оглядах зазначається, що це захворювання важко піддається лікуванню, часто рецидивує, повне одужання відбувається нечасто. Прогноз у дітей і підлітків кращий [45]; у жінок гірший, ніж у чоловіків, жителі міст і мегаполісів хворіють у декілька разів частіше [49]. Але результати лікування переважно залежать від правильно побудованої комплексної програми реабілітації, що включає немедикаментозні і медикаментозні засоби, а також від можливості усунення факто-

Таблиця. Клінічні, віко-статеві, урбаністичні та соціоекономічні характеристики обстежених хворих на синдром хронічної втоми (n, %)

Досліджуваний параметр	Коротка тривалість СХВ (≤ 3 роки, n = 63)	Тривалий перебіг СХВ (> 3 років, n = 87)
Стать (n, %)		
жінки	41 (65,08)	74 (85,05)
чоловіки	22 (34,92)	13 (14,95)*
Вік (M ± m), роки	36,4 ± 3,52	47,2 ± 3,86
Тривалість хвороби, роки	1,8 ± 0,12	6,4 ± 0,43*
Місце проживання (n, %):		
місто	42 (66,67)	64 (73,56)
село	21 (33,33)	23 (26,44)
Фактори ризику:		
а) тривалі психофізичні навантаження	63 (100)	81 (93,1)
б) тривалі стреси різного походження	51 (80,95)	87 (100)
в) виробничі чи побутові десинхронози	38 (60,32)	41 (47,12)
г) укорочений відновний період (сну, відсутність вихідних, відпусток)	36 (57,14)	46 (52,87)
д) неповноцінне харчування:	59 (93,65)	64 (73,56)
– якісний аспект	38 (60,32)	57 (65,52)
– часова невідповідність	53 (84,12)	64 (73,56)
– поєднання обох факторів	59 (93,65)	51 (58,62)
е) професійна гіподинамія	41 (65,08)	33 (37,93)*
ж) зловживання тонізуючими напоями	38 (60,32)	26 (29,88)
з) низький соціоекономічний статус (бідність)	19 (30,16)	16 (18,4)
е) несприятливе довкілля	7 (11,1)	
Втратили професійну здатність:		
– частково	1 (1,58)	23 (26,44)*
– повністю	0 (0)	6 (6,89)
Метеозалежність:		
– помірна	21 (33,33)	36 (41,38)
– виражена	0 (0)	8 (9,19)*
Частота звернення до лікарів упродовж року	2—3	3—4
Діагноз СХВ встановлений:		
– до 1 року	6 (9,52)	2 (2,29)*
– до 2 років	51 (80,95)	9 (10,34)*
– через 3 і більше років	6 (9,52)	76 (87,35)*

Примітка. *Відмінність відповідного параметру в досліджуваних групах.

рів ризику [10, 22, 31]. Однак на сьогодні немає надійних узгоджених програм лікування цієї недуги. Найчастіше це захворювання вражає менеджерів, бізнесменів, журналістів, артистів та осіб інших професій, що піддаються дії тривалих стресів, виснажливих ритмів життя [48, 49].

За клініко-терапевтичним та прогностичним критеріями доцільно виділяти два субкласи СХВ: клас перший (приблизно 68% випадків) характеризується проявами в молодшій віковій групі, меншим співвідношенням чоловіки/жінки (1 : 1,5), коротшими епізодами загострень, без преморбідних виявів, з меншими нейровегетативними порушеннями, кращими результатами лікування і відновлення функціональної здатності; клас другий (близько 32% пацієнтів) виявляється більш вираженою соматичною слабкістю та нейропсихофізичною дисфункцією, торпіднішим перебігом, а в лікувально-прогностичному аспекті є важчим варіантом СХВ [55]. Саме такому варіанту відповідає одне

з означень цієї патології: «міалгічний енцефаломієліт» [16, 32].

Однак у доступних наукових джерелах ми не знайшли відповіді, які ж зовнішні чинники найчастіше сприяють розвитку СХВ, окрім розмитого терміну «зовнішній стрес». Попри глибокі дослідження окремих ланок патогенезу названої хвороби не виявлено спроб їх узагальнення та наведення хоча б наближених варіантів патогенезу СХВ. Тому впродовж 15 останніх років, щорічно здійснюючи консультативно-лікувальну допомогу 20—25 хворим на СХВ, у 150 з них ми старанно вивчали ймовірні причини цієї недуги, клінічні, віко-статеві характеристики, урбаністичні та соціоекономічні фактори (таблиця).

За нашими спостереженнями, її причини є різними за варіантами поєднання та неспецифічними. Загалом, переважно ними були: тривалі психофізичні перевантаження, стреси, виробничі десинхронози (тривала робота в нічний період), укорочений відновний період (мала тривалість сну, багаторічна робота без вихідних,



Рисунок. Орієнтовний патогенез синдрому хронічної втоми

відпусток), неповноцінне харчування, гіподинамія, несприятливе довкілля, вимушене зловживання тонізуючими напоями, низький соціоекономічний статус (бідність), що сумарно зумовлювали розвиток СХВ. У частини з них (26 осіб, або 17,3%) виявили спадкові варіанти вегетосудинної чи нейроциркуляторної дистонії. Враховувались також наявність і вираженість звичайних соматичних захворювань, особливо бактеріальної природи, можливий їх додатковий вплив на виникнення чи перебіг СХВ. Жителі міста у 2–3 рази частіше хворіли на цю недугу, ніж мешканці села; при нетривалому перебігу СХВ жінки хворіли вдвічі частіше, ніж чоловіки, за тривалості 3–9 років — у 5,5 разу.

На момент спостереження чи в найближчому минулому основними професіями пацієнтів були: бізнесмени, водії-далекобійники, невдалі заробітчани в Європі, працівники у сфері неуспішного менеджменту при різних формах

господарювання, тривале інтернет-перевантаження різного роду, а також фінансові, побутові конфлікти тощо.

Коло лікарів, у яких довелося консультуватися хворим, було доволі широким: фахівці терапевтичного профілю різних спеціальностей, невропатологи, інфекціоністи, імунологи, отоларингологи, гінекологи, ендокринологи, психіатри. Як правило, діагноз СХВ установлювали фахівці з великим професійним стажем та досвідом, що мали додаткові знання з проблеми СХВ. На першому етапі лікарі первинної ланки чи інші спеціалісти встановлювали таким хворим наявні в них та зрозумілі їм діагнози соматичних захворювань: вегетосудинна чи нейроциркуляторна дистонія, субкомпенсований тонзиліт, хронічний холецистит, дисбіоз кишечника, аднексити, реактивний артрит, дисметаболічна кардіопатія, субфебрилітет неясного походження тощо. Однак лікування хворих за відомими схемами лікування означених недуг не давало очікуваних результатів.

Отримані ними дані значною мірою співпадають з науковою зарубіжною інформацією такого роду. Критично оцінюючи зовнішні чинники — причини СХВ, ми розуміємо їх «українські» відмінності на нинішньому етапі в контексті соціоекономічної і екологічної складової, десинхронози різного характеру, особливо виробничі, а також особливості стресів. Це, ймовірно, вирізняє хворих на СХВ в Україні від подібних пацієнтів у розвинутих державах. Однак не враховувати зазначені відмінності у стратегії лікування було б помилкою.

Аналізуючи дані літератури та нашого багаторічного власного досвіду, орієнтовний патогенез СХВ у більшості випадків може розвиватися наступним шляхом (рисунок).

Зміст наведених джерел літератури прояснює причини минулих невдач використання метаболітотропної, антивірусної терапії, засобів імунореабілітації, оскільки використовувались окремі, а не комплексні засоби багатопланової дії, тривалість їх використання була недостатньою.

Згідно численних досліджень та власного досвіду, діагностичний і диференційно-діагностичний алгоритми СХВ на сучасному етапі можуть виглядати наступним чином:

Перший етап: оцінка скарг, особливостей перебігу хвороби, факторів ризику (включаючи екологічні, соціоекономічні, спадкові чинники, стиль життя та харчування) та об'єктивне обстеження. Виявлення, відповідно, 2 основних та 2–4 додаткових критеріїв за рекомендаціями Національного Центру контролю здоров'я

США [44], формулювання попереднього діагнозу СХВ.

Другий етап: уточнення функціонального стану організму (загальний аналіз крові, імунограма Т- і В-ланки, показники неспецифічної резистентності організму, глутатионова антиоксидантна система, С-реактивний білок крові; ЕКГ, рентгенографія органів грудної клітки, УЗ-дослідження органів черевної порожнини тощо. Тридобова термометрія через 3–4 год.

Третій етап: виключення (чи уточнення) латентних та інших джерел інфекції (у тому числі маркерів герпесвірусів; цитомегаловірусу, Епштейна–Барр, VI типу герпесвірусу, вірусів гепатиту В і С, ВІЛ-інфекції, бруцельозу), імунокомплексних захворювань (активний ревматизм, ревматоїдний артрит, великі колагенози, фіброміалгія), ендокринних хвороб (ураження щитовидної, надниркових залоз), онкологічних, онкогематологічних, психічних захворювань, наркоманії із залученням за необхідності до консультацій спеціалістів із зазначених профілів, включаючи інфекціоніста та імунолога.

Четвертий етап: встановлення робочого клінічного діагнозу, вибір стратегії лікування шляхом патогенетичного обґрунтування вдосконалень до найбільш визнаних схем лікування СХВ (персоніфікований підхід), вибір критеріїв оцінки близьких і віддалених результатів лікування та профілактики рецидивів.

Слід зазначити, що рутинні клінічні дослідження є першим і дуже важливим кроком у трактуванні, диференційній діагностиці та побудові стратегії щодо обстеження хворих на СХВ та подальшого лікування [1, 10, 16, 32]. Наступні етапи дослідження лише уточнюють попередню діагностичну гіпотезу лікаря. Остання залежить від рівня знань та клінічного досвіду лікаря як у загальноклінічному аспекті, так і в зазначеній проблемі. Саме останні фактори визначають

низьку частоту діагностики СХВ та фігурування цієї патології під різними іншими діагнозами.

Щодо існуючих підходів до лікування СХВ на сучасному етапі, то слід зазначити, що через різноманітність її етіології і патогенезу, клінічне розмаїття цієї недуги та непевність її діагностики немає чітких та узгоджених лікувально-профілактичних рекомендацій. Однак це питання вимагає окремого розгляду.

Таким чином, загальним висновком наукових досліджень щодо проблем СХВ у клініко-патофізіологічному аспекті є визначення наявності порушення (переважно зниження) у пацієнтів цієї групи життєвого тону, працездатності, розмаїття системних клінічних виявів, зниження якості життя, та особливо — метаболічних, імунологічних процесів, погіршення ноотропної, когнітивної функцій головного мозку, а враховуючи переважання захворюваності у жінок, то й гіпотетично вторинного зниження продукції естрогенів.

Висновки

1. Синдром хронічної втоми — недостатньо вивчена в світі та маловідома широкому загалу медичної спільноти недуга, поширеність якої невпинно зростає, завдає істотних збитків населенню будь-якої країни та вважається одним із сучасних викликів сучасній світовій медицині.

2. Новітні досягнення у вивченні патогенезу цієї хвороби прояснюють причини невдач лікувально-профілактичних заходів та відкривають перспективи ефективного вдосконалення лікувального процесу.

3. В Україні доцільно розширити обсяг наукових досліджень щодо проблеми СХВ з урахуванням особливостей регіонів, удосконалити лікувально-профілактичні програми та посилити інформаційно-навчальну складову серед лікарів різного профілю і вікових категорій, у тому числі студентства та лікарів-інтернів.

Конфлікту інтересів немає. Участь авторів: концепція і дизайн дослідження — О.І. Волошин, Л.О. Волошина; збір матеріалу — Л.О. Волошина, Н.В. Бачук-Понич, В.Л. Васюк, О.І. Волошин; обробка матеріалу — В.П. Присяжнюк, О.І. Волошин, Н.В. Бачук-Понич; написання тексту — Л.О. Волошина, В.П. Присяжнюк; статистичне опрацювання даних — В.П. Присяжнюк; редактування тексту — О.І. Волошин.

Список літератури

1. Волошин О.І., Пішак О.В., Васюк В.Л., Волошина Л.О., Окіпняк І.В. Синдром хронічної втоми: діагностичні та фітотерапевтичні лікувально-профілактичні аспекти (огляд літератури) // Фітотерапія: Часопис.— 2005.— № 1.— С. 3—10.
2. Дзяк Л.А., Шульга А.Н. Синдром хронічної втоми // Междунар. мед. журн.— 2002.— № 8 (1—2).— С. 53—57.
3. Исаков В.Д., Архипов Е.И., Исаков А.В. Герпесвирусные инфекции человека.— С.Пб: Спец. Лит., 2006.— 303 с.
4. Казмирчук В.Е., Мальцев Д.В. Рекомендации по лечению герпесвирусных инфекций человека // Укр. мед. часопис.— 2012.— № 5 (91).— С. 94—106.
5. Нестерова И.В., Балмасова И.П. Синдром хронической

- усталости и иммунной дисфункции: клинико-иммунологические черты и особенности серотониновой регуляции // Цитокины и воспаление.— 2006.— № 5 (2).— С. 3—14.
6. Очеретна О.Л. Синдром хронічної втоми як прояв соматичних захворювань та інших патологічних станів у населення України // Biomedical and Biosocial Anthropology.— 2014.— № 23.— С. 281—284.
7. Azami M., Mojarad M.R.A., Mansouri A., Tardeh Z. The Association Between Borna Disease Virus and Chronic Fatigue Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis // Iran J. Psychiatry Behav. Sci.— 2017.— Vol. 11 (3).— P. e. 9074. doi:10.5812/ijpbs.9094.
8. Bansal A.S., Bradley A.S., Bishop K.N. et al. Chronic fatigue syndrome, the immune system and viral infection // Brain Behav.

- Immun.— 2012.— Vol. 26 (1).— P. 482—487. doi: 10.1016/j.bbi.2011.06.016.
9. Beguaj S.H., Lerner A.M., Fitzgerald J.D. Immunoassay with cytomegalovirus early antigens from gene products P52 and C.M2 (UL44 and UL57) detects active infection in patients with chronic fatigue syndrome // *J. Clin. Pathol.*— 2008.— Vol. 61 (5).— P. 623—626. doi: 10.1136/jcp.2007.050633.
 10. Beyond Myalgic Encephalomyelitis/Chronic fatigue Syndrome Redefining an illness. Committee on the Diagnostic Criteria for Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Board on the Health of Select Populations.— Washington (DC): National Academies Press, 2015 Feb. 10.
 11. Blundell S., Ray K.K., Buckland M., White P.D. Chronic fatigue syndrome and circulating cytokines: A systematic review // *J. Brain Behav. Immun.*— 2015.— Vol. 50.— P. 186—195. doi: 10/1016/J.bei.2015.07.004.
 12. Brenu E.W., Hardcastle S.L., Atkinson G.M. et al. Natural killer cells in patients with chronic fatigue syndrome // *Auto Immun. Highlights.*— 2013.— Vol. 4 (3).— P. 69—80. doi: 10.1007/s13317-013-0051-x.
 13. Brurberg K.G., Fonhus M.S., Larun L. et al. Case definitions for chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ME): A systematic review // *BMJ Open.*— 2014.— Vol. 4.— P. e003973. doi: 10.1136/bmjopen-2013-003973.
 14. Carruthers B.B., van De Sande M.I., De Meirleir K.L. et al. Myalgic encephalomyelitis: International Criteria // *J. Intern. Med.*— 2011.— Vol. 270.— P. 327—338. doi: 10.1111/G.1365-2796.2011.02428.x.
 15. Chen R., Liang F.X., Morija G. et al. Chronic fatigue syndrome and the central nervous system // *J. Int. Med.*— 2008.— Vol. 36.— P. 867—874.
 16. Clayton E.W. Bejong myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: an IOM report on redetiming illness // *JAMA.* 2015.— Vol. 313 (11).— P. 1101—1102. doi: 10.1001/jama.2015.1346.
 17. Falkenberg V.R., Gurbaxani B.M., Unger E.R., Rajeevan M.S. Functional genomics of serotonin receptor 2A (HTR2A): interaction of polymorphism, methylation, expression and disease association // *Neuromolecular. Med.*— 2011.— Vol. 13.— P. 66—76.
 18. Fletcher M.A., Zeng X.R., Maher K. et al. Biomarkers in chronic fatigue syndrome: evaluation of natural killer cell function and dipeptidylpeptidase IV/CD26 // *PLoS ONE.*— 2010.— Vol. 5 (5).— P. 10817. doi: 10.1371/journal.pone.0010817.
 19. Ford B., Bradley A.S., Bansal A.S. Altered Functional T Cell Subset Populations and Cytokine Profile in Patients with Chronic Fatigue Syndrome: A Pilot Study // *J. Chronic. Dis. Manag.*— 2016.— Vol. 1 (1).— P. 1004.
 20. Frampton D., Kerr J., Harrison T., Kellarn P. Assessment of a44 gene classifier for the evaluation of chronic fatigue syndrome from peripheral blood mononuclear cells gene expression // *PLoS One.*— 2011.— Vol. 6(3).— P. e16872. doi: 10.1371/journal.pone.0016872.
 21. Fukuda K., Straus S.E., Hickie I. et al. The chronic fatigue syndrome a comprehensive approach to its definition and study. International Chronic Fatigue Syndrome Study Group // *Ann. Intern. Med.*— 1994.— Vol. 121.— P. 953—959.
 22. Hobday R.A., Thomas S., O'Donovan A. et al. Dietary intervention in chronic fatigue syndrome // *J. Hum. Nutr. Diet.*— 2008.— Vol. 21 (2).— P. 141—149.
 23. Hollingsworth K.G., Jones D.E., Taylor R. et al. Impaired cardiovascular response to standing in chronic fatigue syndrome // *Eur. J. Clin. Invest.*— 2010.— Vol. 40.— P. 608—615.
 24. Hornig M., Montoya J.G., Klimas N.G. et al. Disting plasma immune signatures in ME/CFS are present early in the course of illness // *Sci. Adv.*— 2015.— Vol. 1.— P. e1400121.
 25. Jason L.A., Brown A.A., Clyne E. et al. Contrasting case definitions for chronic fatigue syndrome, myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome, and myalgic encephalomyelitis // *Eval. Health Prof.*— 2012.— Vol. 35.— P. 280—300.
 26. Kerr J.R., Petty R., Burke B. et al. Gene expression subtiles in patients with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis // *J. Infect. Dis.*— 2008.— Vol. 197 (8).— P. 1171—1184.
 27. Klimas N.G., Koner A.O. Chronic fatigue syndrome: inflammation, immune function and neuroendocrine interactions // *Curr. Pneumatol. Rep.*— 2007.— Vol. 9 (6).— P. 482—487.
 28. Komaroff A.L., Cho T.A. Role of the infection and neurologic dysfunction in chronic fatigue syndrome // *Semin. Neurol.*— 2011.— Vol. 31.— P. 325—337.
 29. Komaroff A.L. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: A real illness // *Ann. Intern. Med.*— 2015.— Vol. 162.— P. 871—872.
 30. Landmark-Hoyvik H., Reinertsen K.V., Loge J.H. et al. The genetics and epigenetics of fatigue // *PMR.* 2010.— Vol. 2.— P. 456—465.
 31. Larun L., Brurberg K.G., Odgaard-Jensen J., Prise J.R. Exercise therapy for chronic fatigue syndrome // *Cochr. Datab. Syst. Rev.*— 2015.— Vol. 2.— P. CD003200. doi: 10.1002/14651858.CD003200.
 32. Maes M., Kubera M., Obuchowicz F. et al. Depressions multiple comorbidities explained by (neuro) inflammatory and oxidative and nitrosative stress pathways // *Neuro-Endocrinol. Lett.*— 2011.— Vol. 32.— P. 7—24.
 33. Maes M., Twisk F.N.M., Jonson C. Myalgic encephalomyelitis, chronic fatigue syndrome, and chronic fatigue are distinguished accurately: Results of supervised learning techniques applied on clinical and inflammatory data // *Psychiatry Res.*— 2012.— Vol. 200 (2—3).— P. 754—760.
 34. Mikheev A.O. Borna disease virus and its role in the pathology of animals and humans // *Regul. Mech. Biosyst.*— 2016.— Vol. 8(1).— P. 3—10. doi: 10.15421/021701.
 35. Montoya J.G., Holmes T.H., Anderson J.N. et al. Cytokine signature associated with disease severity in chronic fatigue syndrome // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*— 2017.— Vol. 114 (34).— P. E7150—E7158. doi: 10.1073/pnas.1710519114.
 36. Montoya J.G., Kogelnik A.M., Bhangoo M. et al. Randomised Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Valganciclovir in a Subset of Patients with Chronic Fatigue Syndrome // *J. Med. Virol.*— 2013.— Vol. 85.— P. 2101—2109.
 37. Morris G., Anderson G., Galecki A. et al. A narrative review on the similarities and dissimilarities between myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS) and sickness behavior // *BMC Med.*— 2013.— Vol. 11.— P. 64. doi: 10.1186/1741-7015-11-64.
 38. Morris G., Berk M., Walder K., Maes M. Central pathways causing fatigue in neuroinflammatory and autoimmune illnesses // *BMC Med.*— 2015.— Vol. 13.— P. 28. doi: 10.1186/s12916-014-0259-2.
 39. Morris G., Maes M. Oxidative and nitrosative stress and immune-inflammatory pathways in patients with Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome // *Curr. Neuropharmacol.*— 2014.— Vol. 12.— P. 168—185. doi: 10.2174/1570159X11666131120224653.
 40. Myhill S., Booth N.E., McLaren-toward G. Chronic fatigue syndrome and mitochondrial dysfunction // *Int. J. Clin. Exp. Med.*— 2009.— Vol. 2.— P. 1—16.
 41. Myhill S., Booth N.E., McLaren-Howard J. Targeting mitochondrial dysfunction in the treatment of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome — a clinical audit? // *Int. J. Clin. Exp. Med.*— 2013.— Vol. 6.— P. 1—15.
 42. Naviaux R.K., Naviaux J.C., Kefeng Li. et al. Metabolic features in chronic fatigue syndrome // *Proc Natl Acad Sci USA.*— 2016.— Vol. 113 (37).— P. E5472—E5480. doi: 10/1073/pnas.1607571113.
 43. Neu D., Mairesse O., Montana X. et al. Dimensions of pure chronic fatigue: psychophysical, cognitive and biological correlates in the chronic fatigue syndrome // *Eur. J. Appl. Physiol.*— 2014.— Vol. 114 (9).— P. 1841—1851. doi: 10.1007/s00421-014-2910-1.
 44. Bagnall A.-M., Hempel S., Chambers D., Orton V., Forbes C. The Treatment and Management of Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis in Adults and Children Centre for Reviews and Dissemination.— University of York, 2007.— P. 169.
 45. Nijhof S.L., Maijer K., Bleijenberg I. et al. Adolescent chronic fatigue syndrome: prevalence, incidence, and morbidity // *Pediatrics.*— 2011.— Vol. 127 (5).— P. 1169—1175.
 46. Nijs J., Nees A., Paul L. et al. Altered immune response to exercise in patients with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: a systematic literature review // *Exerc. Immunol. Rev.*— 2014.— Vol. 20.— P. 94—116.
 47. Pantry N.S., Medreczky M.M., Arbuckle J.H. et al. Persistent human herpesvirus-6 infection in patients with an inherited form of the virus // *J. Med. Virol.*— 2013.— Vol. 85 (11).— P. 1940—1946. doi: 10.1002/jmv.23685.
 48. Price J.R., Mitchell E., Tidy E., Hunot V. Cognitive behavior therapy for chronic fatigue syndrome in adults // *Cochrane Database Syst. Rev.*— 2008.— Vol. 3.— P. CD001027.
 49. Reeves W.C., Jones J.F., Mahoney E. et al. Prevalence of chronic fatigue syndrome in metropolitan, urban and rural Georgia // *Popul. Health Metr.*— 2007.— Vol. 5.— P. 5.
 50. Russel L., Broderick G., Taylor R. et al. Illness progression in chronic fatigue syndrome: a shifting immune baseline // *BMC Immun.*— 2016.— Vol. 17.— P. 3. doi: 10.1186/s12865-016-0142-3.
 51. University of South Florida (USF Health). Chronic fatigue syndrome: inherited virus can cause cognitive dysfunction and fatigue.— Science-Daily, 2013, Juli, 26(<http://www.sciencedaily.com/releases/2013/07/130726092427.htm>).

О.И. Волошин, Н.В. Бачук-Понич, Л.О. Волошина, В.П. Присяжнюк, В.Л. Васюк, И.В. Окипняк
ВГУЗ Украины «Буковинский государственный медицинский университет», Черновцы

Синдром хронической усталости: клиничко-патофизиологические, диагностические и дифференциально-диагностические аспекты (обзор литературы и данные собственных наблюдений).

Часть 1

Цель работы — дать аналитический обзор важнейших источников литературы и изложить материалы собственного 15-летнего опыта исследования проблемы синдрома хронической усталости (СХУ).

Синдром хронической усталости — это системное заболевание, которое характеризуется длительной выраженной усталостью, когнитивной дисфункцией, болевыми ощущениями различной локализации, ухудшением работоспособности и качества жизни, и распространенность которого в мире постоянно растет, нанося значительный ущерб международному сообществу. Эту болезнь считают одним из новых вызовов современной мировой медицине.

Учеными ведущих научных центров установлено, что СХУ — это высококонцентрированный стойкий и продолжительный гипометаболический ответ организма на внешние стрессовые факторы, проявляющийся системно на уровнях от центральных нервных структур до митохондрий. Эта болезнь сопровождается значительными и устойчивыми иммунными нарушениями, цитокиновой дисрегуляцией, низкоуровневым системным воспалением, степень которых коррелирует с тяжестью проявлений СХУ и длительным течением. При СХУ часто обнаруживают различные типы герпесвирусов, вирус болезни Борна, однако большинство ученых в патогенетическом аспекте рассматривают их как триггеры обострений СХУ. Предполагается, что проведенные исследования откроют новые перспективные пути совершенствования лечения СХУ.

Дискутируются различные названия СХУ: «миалгический энцефаломиелит», «системная болезнь непереносимости напряжения». Отмечается, что на данный момент нет надежных лабораторных критериев диагностики СХУ и эффективных схем лечения. Авторы статьи приводят ориентировочную схему патогенеза СХУ, а также диагностический и дифференциально-диагностический алгоритмы этой болезни.

Выводы. Синдром хронической усталости — это недостаточно исследованное и малоизвестное широкой медицинской общественности заболевание, частота которого в мире постоянно растет, методы диагностики и лечения являются низкоэффективными и требуют усовершенствования.

Ключевые слова: синдром хронической усталости, причины, патогенез, клиника, течение.

O.I. Voloshyn, N.V. Bachuk-Ponych, L.O. Voloshyna, V.P. Prisyazhnyuk, V.L. Vasyuk, I.V. Okipnyak
HSEE of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi

Chronic fatigue syndrome: clinical-pathophysiological, diagnostic and differential-diagnostic aspects (review of literature and data from own observations). The first message

Part 1

Objective — to provide an analytical overview of the most important sources of literature and to present the materials of own 15 years of experience in the study of the CFS.

Chronic Fatigue Syndrome (CFS) is a systemic disease characterized by prolonged severe fatigue, cognitive dysfunction, pain of different localization, worsening of working capacity and quality of life, whose prevalence in the world is constantly rising and causing significant damage to the international community. This disease is considered to be one of the new challenges facing modern medicine in the world.

Scientists from leading scientific centers have established that CFS is a highly concentrated stable and long-term hypometabolic response of the body to external stressors, which systemically manifests itself at levels from central nervous structures to mitochondria. This disease is accompanied by significant and persistent immune disorders, cytokine dysregulation, low-level systemic inflammation, which degree correlates with the severity of manifestations of CFS and prolonged course. In CFS, various types of herpesviruses, the Bourne disease virus are often found, but most scientists in the pathogenetic aspect regard them as triggers of exacerbations of CFS. It is believed that the research will open new prospective ways to improve the treatment of CFS. The various names of CFS are discussed: «myalgic encephalomyelitis», «systemic intolerance to stress». It is noted that there are currently no reliable laboratory criteria for the diagnosis of CFS and effective treatment regimens. The authors of the article give an indicative scheme of pathogenesis of CFS and diagnostic and differential — diagnostic algorithm of this disease.

Conclusions. The syndrome of chronic fatigue is a disease that is insufficiently researched and not widely known by the general medical community, whose incidence is constantly increasing in the world, its methods of diagnosis and treatment are poorly effective and need improvement.

Key words: chronic fatigue syndrome, causes, pathogenesis, clinic, course.

Порівняння швидкості осідання еритроцитів та рівня С-реактивного протеїну (огляд літератури)



Л.М. Стрільчук

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) та С-реактивний протеїн (С-РП) використовуються для діагностики та контролю перебігу запальних станів і забезпечують розуміння патофізіологічних основ хвороби.

Мета роботи — оцінити стан проблеми використання ШОЕ та С-РП за даними літератури та власними клінічними спостереженнями.

Матеріали та методи. Проведено огляд літератури в базі PubMed та вітчизняних джерелах. Проаналізовано власні результати обстеження 373 хворих з геморагічним васкулітом, ревматичною гарячкою, гострими формами ішемічної хвороби серця (ІХС), розподілених за порівнянними групами залежно від стану жовчного міхура (ЖМ). Дані опрацьовано з використанням програми Statistica 6.0; за поріг значущості прийнято $p < 0,05$.

Результати та обговорення. Для серологічної діагностики гострих хвороб перевага надається С-РП, який продукується печінкою для розпізнання та елімінації чужорідних патогенів, ендотоксинів, некротизованих чи апоптотичних клітин. При гострих запальних станах С-РП може зрости до 50–100 мг/л упродовж 4–6 год після дії патогенного стимулу. ШОЕ починає збільшуватися пізніше — в межах 24–48 год після початку запалення. Частота дискордантних змін ШОЕ та С-РП серед усіх госпіталізованих пацієнтів становить 12%.

Мінімальним значення ШОЕ було у пацієнтів з ІХС, яким планувалось аортокоронарне шунтування, за умов інтактного ЖМ ($12,71 \pm 1,75$) мм/год) та перегину тіла міхура ($9,92 \pm 1,10$) мм/год), а максимальним — за умов геморагічного васкуліту ($19,18 \pm 2,95$) мм/год). Середній рівень С-РП у хворих на геморагічний васкуліт у 2,5 разу перевищував норму ($7,51 \pm 1,22$) мг/л), а при ревматичній гарячці був найбільшим ($19,57 \pm 4,36$) мг/л; $p < 0,05$).

Висновки. Зміни ШОЕ та СРП не є тотожними, що вимагає визначення обох цих параметрів. Дискордантні зміни цих показників можуть бути зумовлені нозологією, віком, статтю, наявністю ожиріння, станом ЖМ. Стан ЖМ впливає на вираженість системного запалення, яка є максимальною за умов постзапальних деформацій шийки, ознак перенесеного холециститу, холелітіазу та холецистектомії в анамнезі. Зміни ШОЕ та СРП нерідко можуть бути дискордантними, у тому числі при ревматичній гарячці та геморагічному васкуліті..

Ключові слова:

швидкість осідання еритроцитів, С-реактивний протеїн, жовчний міхур.

Як скринінгові гострофазові показники, швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) та С-реактивний протеїн (С-РП) використовуються в клінічній практиці для діагностики та контролю перебігу запальних станів (інфекції, травми, інфаркти, новоутворення, артрити, системні автоімунні хвороби). Однак, оскільки ці показники не є високочутливими чи високоспецифічними, не слід обґрунтовувати діагноз виключно ними або, навпаки, відмовлятися від імовірного діагнозу через їх нормальний результат [3]. Наприклад, у масштабному дослід-

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Стрільчук Лариса Миколаївна
к. мед. н., асист. кафедри терапії
№ 1 та медичної діагностики

79000, м. Львів, вул. Пекарська, 69
Тел. (098) 706-77-53
E-mail: larysa.stril4uk@ukr.net

Стаття надійшла до редакції
31 серпня 2018 р.

женні J. Кау та співавт. (2014) за участю 9135 пацієнтів з ревматоїдним артритом рівні цих гострофазових показників не корелювали з активністю хвороби, визначеною за вираженістю суглобового синдрому та за допомогою загальної оцінки клінічного стану [10].

На думку науковців, ШОЕ та С-РП здатні не просто індексувати, а й забезпечити розуміння патофізіологічного процесу, що лежить в основі хвороби. Зокрема, підвищення ШОЕ свідчить про патологічні стани, що супроводжуються зростанням концентрації білків плазми, передусім С-РП та фібриногену (при автоімунних та кардіоваскулярних хворобах). Своєю чергою, збільшення рівня С-РП є показником запалення — універсального наслідку травми чи інфекції, тоді як низькі значення його можуть бути спричинені інфікуванням низьковірulentними організмами або спостерігатися в осіб, що лікуються антибактеріальними препаратами. У разі функціональних захворювань (синдром подразненого кишечника, синдром хронічної втоми, фіброміалгія тощо) нормальні рівні ШОЕ та С-РП можуть допомогти відрізнити ці стани від органічної патології [9]. Остаточна невизначеність клінічного значення рівнів ШОЕ та С-РП зумовила актуальність нашого дослідження.

Стаття є складовою частиною наукової теми «Метаболічні предиктори перебігу хвороб внутрішніх органів на фоні ожиріння та їх прогностичне значення» (УДК:616.1/.4-056.52-008.9-037; держ. реєстр. № 0107 U 001050).

Мета роботи — оцінити стан проблеми використання ШОЕ та С-РП за даними літератури та власними клінічними спостереженнями.

Матеріали та методи

Огляд літератури проведено в базі PubMed та вітчизняних джерелах за ключовими словами (ШОЕ, С-РП, запалення), де знайдено близько 70 тис. джерел, з яких взято до уваги роботи з внутрішньої медицини. Проаналізовано власні результати обстеження 373 осіб із хворобами запального генезу (геморагічний васкуліт, ревматична гарячка) та хворобами, за яких системний запальний синдром є помірно вираженим (ішемічна хвороба серця (ІХС): гострий інфаркт міокарда (ГІМ), нестабільна стенокардія). Крім стандартних обстежень, у цих пацієнтів також оцінювали стан жовчного міхура (ЖМ) сонографічно. ШОЕ визначали за методом А. Westergren, С-РП — якісним та кількісним (вчС-РП) методами. Обстежених пацієнтів було розподілено на порівнянні групи залежно від стану ЖМ. Когорту учасників дослідження склали 98 пацієнтів з ІХС (40% ГІМ, 60% нестабільна стенокардія), яким

проведено аортокоронарне шунтування (АКШ), середнього віку ($61,7 \pm 1,6$) року (інтактний ЖМ 29/29,6%; сладж та холестероз та перегин тіла по 13/13,3%; ознаки перенесеного запалення ЖМ 27/27,5%; холелітіаз 11/11,2%; холецистектомія (ХЕ) в анамнезі 5/5,1%); 142 хворих з ГІМ, які лікувались тільки медикаментами, середнього віку ($63,9 \pm 3,1$) року (інтактний ЖМ 18/12,7%; сладж та холестероз 25/17,6%; перегин тіла 19 / 13,4%; перенесене запалення ЖМ 21/14,8%; холелітіаз 49/34,5%; ХЕ 10/7,0%); 75 хворих на геморагічний васкуліт, середнього віку ($47,7 \pm 4,3$) року (інтактний ЖМ 29/38,7%; сладж та холестероз 11/14,7%; перегин тіла 8/10,1%; перенесене запалення ЖМ 14/18,7%; холелітіаз 8/10,1%; ХЕ 5/7,7%); 58 пацієнтів з гострою ревматичною гарячкою, середнього віку ($36,73 \pm 3,92$) року (інтактний ЖМ 24/41,3%; сладж та холестероз 11/19,0%; перегин тіла 9/15,5%; перенесене запалення ЖМ 7/12,1%; холелітіаз 7/12,1%). Дослідження відповідало стандартам Гельсінської декларації (1964) та її перегляду Генеральною асамблеєю ВМА (Сеул, 2008). Проведений аналіз даних був схвалений комітетом з питань етики ЛНМУ імені Данила Галицького. Цифрові дані опрацьовано статистично з використанням програми Statistica 6.0 (Statsoft, США); кореляції оцінено за Спірменом та Пірсоном; за поріг значущості прийнято $p < 0,05$.

Результати та обговорення

Хоча ШОЕ та С-РП застосовуються паралельно впродовж багатьох років, для серологічної діагностики гострих хвороб перевага надається С-РП, який продукується переважно печінкою у відповідь на прозапальні медіатори для розпізнання та елімінації чужорідних патогенів, ендотоксинів, некротизованих чи апоптотичних клітин [3]. Відомо, що при гострих запальних станах С-РП може зрости до 50–100 мг/л упродовж 4–6 год після дії патогенного стимулу незначної чи помірної інтенсивності. Рівень С-РП здатен подвоюватися кожні 8 год та досягати піку через 36–50 год від початку запалення чи пошкодження [11]. Помірне зростання С-РП у межах 2–10 мг/л вважається індикатором метаболічного запалення, а виражене збільшення (> 100 –500 мг/л) зазвичай асоціюється з бактеріальною інфекцією [12]. На противагу цьому, ШОЕ починає зростати дещо пізніше — в межах 24–48 год після початку процесу запалення, більш повільно знижується при його згасанні та повністю нормалізується впродовж кількох тижнів [11]. За умов ШОЕ > 100 мм/год ймовірність виявлення причини цього підвищення становить 90% [7]. На ШОЕ впливають

Таблиця 1. Дискордантні значення ШОЕ та С-РП у госпіталізованих пацієнтів [3]

Висока ШОЕ/низький С-РП	Високий С-РП/низька ШОЕ
Інфекції кісток та суглобів	Інфекції легень, системи кровообігу, сечовидної та травної систем
Хвороби сполучної тканини (системний червоний вовчак)	Інфаркт міокарда
Ішемічний інсульт	Венозна тромбоемболія
Злоякісні процеси	Ревматоїдний артрит
Ниркова недостатність	Низький альбумін сироватки
Низький альбумін сироватки	

передусім зміни якості та кількості еритроцитів, з одного боку, та білкового складу плазми крові — з іншого, з врахуванням віку, статі та раси [5].

У процесі лікування рівень С-РП швидко знижується, тому саме ШОЕ вважається кращим маркером для клінічного моніторингу перебігу хвороби. ШОЕ також розглядається як предиктор відповіді на лікування та визначник його тривалості при темпоральному артеріїті, ревматичній поліміалгії, хворобі Годжкіна [4], тоді як С-РП запропоновано застосовувати для контролю перебігу хвороби та ефективності лікування бактеріальних інфекцій, ревматоїдного артриту, злоякісних процесів та гострого панкреатиту, для прогнозу неонатального сепсису [1]. Рівні обох цих показників під час госпіталізації можуть використовуватися як предиктори тяжкості інфекції м'яких тканин і, відповідно, для визначення потреби у пролонгованій госпіталізації чи прогнозування поганої відповіді на лікування [3].

Слід зазначити, що С-РП може бути не лише діагностичним маркером, а й мішенню терапевтичного впливу. Так, С-РП посилює деструкцію тромбоцитів, опосередковану антитілами за умов інфекційних захворювань [8], тому протидія його зростанню може бути тактикою запобігання тромбоцитопеніям інфекційного генезу.

Незважаючи на одночасне використання обох показників для визначення наявності та активності запалення, ШОЕ та С-РП не завжди зростають паралельно, а чутливість та специфічність цих лабораторно-діагностичних методів досі викликають бурхливі дискусії, оскільки низка патологічних процесів супроводжуються зростанням тільки одного з них (табл. 1). Наприклад, при інфекційних процесах чи злоякісних новоутвореннях ШОЕ характеризується низькою чутливістю, але високою специфічністю.

Дослідження показали, що частота дискордантних змін ШОЕ та С-РП серед усіх госпіталізованих пацієнтів становить близько 12% [5, 6], що може бути наслідком численних факторів, серед яких чільне місце займають відмінності у цитокіновій реалізації запалення та власна природна

різниця у динаміці цих показників. Крім того, при оцінці С-РП та ШОЕ слід також враховувати вік, стать та індекс маси тіла, оскільки рівні обох цих показників зростають з віком, у жінок спостерігаються вищі показники ШОЕ, а підвищений рівень С-РП супроводжує надмірну масу тіла й ожиріння [14, 15]. На думку J. Vuong та співавт. (2014), обвід талії настільки вагомо впливає на показники загального аналізу крові, що наявність надмірної маси тіла повинна бути врахована при інтерпретації результатів останнього [15].

Хоча між ШОЕ та С-РП у когортних дослідженнях часто виявлявся істотний прямий зв'язок [6], у багатьох пацієнтів фіксуються інші результати. На думку вчених, дискордантні значення можуть пояснюватися розрішенням недавнього запалення, підвищеним рівнем глобулінів (IgG4-асоційовані хвороби, макроглобулінемія Вальденстрема, множинна мієлома), сполучнотканинними хворобами, недостатньою чутливістю ШОЕ в умовах інфекційних запалень слизових оболонок, інфаркту міокарда, венозної тромбоемболії, ниркових хвороб, порушення рівня сироваткового альбуміну [3]. Так, за умов системного червоного вовчака ШОЕ часто значно підвищена, а С-РП збільшений помірно, що, ймовірно, може бути зумовлено пригніченням його продукції інтерферонами. Загалом, за умов надмірно високого сироваткового рівня С-РП у пацієнта з неспецифічними клінічними ознаками та встановленим діагнозом ревматологічного патологічного стану слід запідозрити хворобу неревматичного генезу (інфекція, злоякісне новоутворення) [2].

Таким чином, хоча ШОЕ та С-РП відносяться до гострофазових показників, вони не завжди зростають паралельно, що потребує подальших досліджень.

Власні результати. Встановлено, що мінімальною ШОЕ була за умов гострого бактеріального запалення, а максимальною — при системній патології сполучної тканини. Зокрема, середнє значення ШОЕ у хворих на ІХС, що підлягали АКШ, становило $(15,45 \pm 1,11)$ мм/год, у тих, що

лікувалися тільки медикаментозно, воно було дещо вищим — $(17,46 \pm 2,40)$ мм/год; $p_{1-2} > 0,05$), у хворих на геморагічний васкуліт — $(19,01 \pm 1,33)$ мм/год ($p_{1-3} < 0,05$), у пацієнтів з ревматичною гарячкою — $(11,74 \pm 2,63)$ мм/год ($p_{3-4} < 0,05$).

Проведений аналіз результатів обстеження 373 хворих, розподілених за порівнянними групами залежно від стану ЖМ, показав, що мінімальним значення ШОЕ було у пацієнтів з ГІМ та нестабільною стенокардією, яким планувалось АКШ, за умов інтактного ЖМ $(12,71 \pm 1,75)$ мм/год та перегину тіла міхура $(9,92 \pm 1,10)$ мм/год, вищим — у пацієнтів з ГІМ, яких лікували тільки медикаментами $(17,46 \pm 2,40)$ мм/год, та максимальним — за умов системного запального процесу — геморагічного васкуліту $(19,18 \pm 2,95)$ мм/год, коли незалежно від стану ЖМ середні значення ШОЕ були найвищими серед усіх нозологій. За таким поділом увагу привертають підгрупи пацієнтів, у яких діагностовано сладж (застій жовчі), оскільки вони характеризувались максимальною вираженістю запального синдрому за ШОЕ в осіб, які готувались до АКШ $(19,38 \pm 3,41)$ мм / год, і мінімальною — за умов медикаментозного лікування як ГІМ $(15,56 \pm 2,23)$ мм/год, так і геморагічного васкуліту $(14,73 \pm 2,93)$ мм/год. Максимальною ШОЕ була у пацієнтів з ГІМ, що лікувались амбулаторно за умов ХЕ в анамнезі $(20,80 \pm 3,36)$ мм/год, а у пацієнтів з геморагічним васкулітом так само після ХЕ та з ознаками перенесеного запального процесу $(21,20 \pm 2,56)$ та $(21,64 \pm 2,70)$ мм/год, у пацієнтів з ревматичною гарячкою — за умов перегину тіла ЖМ $(15,56 \pm 4,72)$ мм/год). Отже, стан ЖМ впливає на рівень ШОЕ та, відповідно, вираженість системного запалення, яка є максимальною за умов постзапальних деформацій шийки, ознак перенесеного холециститу, холелітіазу та ХЕ в анамнезі.

За проведеним кореляційним аналізом, зростання ШОЕ за умов інтактного ЖМ у пацієнтів з ревматичною гарячкою буде відбуватись паралельно збільшенню загального фібриногену ($r = 0,65$; $p < 0,05$) та асоціюватись з віком ($r = 0,54$; $p < 0,05$) і моноцитозом периферичної крові ($r = 0,76$; $p < 0,05$); у пацієнтів з гострими формами ІХС, що підлягали АКШ, — з гіпокоагуляційним станом (за протромбіновим індексом, $r = -0,47$; $p < 0,05$), у пацієнтів з геморагічним васкулітом — розвиватись паралельно збільшенню вчС-РП ($r = 0,53$; $p < 0,05$) та супроводжуватись розвитком анемічного синдрому (за гемоглобіном та еритроцитами $r = -0,53$; $p < 0,05$; $r = -0,57$, $p < 0,05$), зменшенням білірубину ($r = -0,38$; $p < 0,05$) та збільшенням правого шлуночка ($r = 0,58$; $p < 0,05$).

Збільшення ШОЕ за умов сладжу та холестерозу ЖМ у пацієнтів з ревматичною гарячкою відбувалось паралельно з несприятливими змінами ліпідного профілю — збільшенням вмісту ліпопротеїдів дуже низької щільності ($r = 0,88$; $p < 0,05$), як і у пацієнтів з ГІМ, що підлягали АКШ (за β -ліпопротеїнами, $r = 0,69$; $p < 0,05$), в яких, до того ж, це асоціювалось з клітинною запальною реакцією (за лейкоцитами, $r = 0,60$; $p < 0,05$) та тахікардією ($r = 0,56$; $p < 0,05$). У пацієнтів з геморагічним васкулітом зростання ШОЕ корелювало з вмістом С-РП ($r = 0,90$; $p < 0,05$), віком ($r = 0,71$; $p < 0,05$) та розміром правого шлуночка ($r = 0,78$; $p < 0,05$).

За умов деформацій тіла ЖМ серед хворих на ревматичну гарячку, геморагічний васкуліт та гострі форми ІХС, які підлягали АКШ, істотних кореляцій ШОЕ виявлено не було. На відміну від інших станів ЖМ, у пацієнтів з ГІМ, які лікувались амбулаторно, збільшення ШОЕ корелювало із зменшенням гемоглобіну та гематокриту ($r = -0,57$; $p < 0,05$, $r = -0,51$; $p < 0,05$) та потовщенням задньої стінки лівого шлуночка ($r = 0,51$; $p < 0,05$).

За умов виявлення сонографічних ознак перенесеного запалення ЖМ у хворих на ревматичну гарячку зростання ШОЕ спостерігалось у старшому віці, що супроводжувалось достовірним збільшенням правого шлуночка, лівого передсердя та вмісту білірубину в крові, що, ймовірно, є наслідком погіршення функції печінки. Серед пацієнтів з ІХС тільки у підгрупі оперативного лікування спостерігалась паралельність змін ШОЕ та іншого гострофазового показника — загального фібриногену ($r = 0,41$; $p < 0,05$). Збільшення ШОЕ у пацієнтів з геморагічним васкулітом та ознаками перенесеного запалення відбувалось синхронно змінам вмісту С-РП ($r = 0,91$; $p < 0,05$).

У пацієнтів з холелітіазом та ІХС, що лікувались медикаментозно, зростання ШОЕ асоціювалось з розвитком анемічного синдрому (за гемоглобіном $r = -0,46$; $p < 0,05$), у хворих на геморагічний васкуліт — із зменшенням індексу де Рітиса та вмісту моноцитів периферичної крові ($r = -0,78$; $p < 0,05$; $r = -0,84$; $p < 0,05$). Серед обстежених осіб, що перенесли ХЕ, тільки у підгрупі, що підлягала АКШ, ШОЕ істотно корелювала з вмістом глюкози в периферичній крові ($r = 0,93$; $p < 0,05$).

Середній рівень вчС-РП у хворих на геморагічний васкуліт у 2,5 разу перевищував норму (3 мг/л) $(7,51 \pm 1,22)$ мг/л, тоді як за умов гострого бактеріального запалення при ревматичній гарячці він був найбільшим $(19,57 \pm 4,36)$ мг/л, $p < 0,05$). Тобто, ми підтверджуємо описаний

в літературі феномен дискордантності змін ШОЕ та С-РП [5, 6]: мінімальна ШОЕ та максимальний С-РП при ревматичній гарячці та, навпаки, максимальна ШОЕ і невисокий С-РП при геморагічному васкуліті. Синхронні зміни ШОЕ та вчС-РП, за проведеним кореляційним аналізом, спостерігались у хворих на геморагічний васкуліт за умов інтактного ЖМ ($r = 0,53$; $p < 0,05$), за умов сладжу ($r = 0,90$; $p < 0,05$) та сонографічних ознак перенесеного запалення ЖМ ($r = 0,91$; $p < 0,05$).

При обох нозологіях вміст С-РП також залежав від стану ЖМ. За умов геморагічного васкуліту значення рівня вчС-РП було максимальним за умов холелітіазу ($10,55 \pm 4,17$ мг/л) та в осіб з ХЕ в анамнезі ($14,15 \pm 0,15$ мг/л), істотно більше, ніж у пацієнтів з інтактним міхуром ($7,34 \pm 2,10$ мг/л; $p < 0,05$), зі сладжем ($6,39 \pm 2,62$ мг/л; $p < 0,05$), з перегином тіла ($3,70 \pm 0,37$ мг/л; $p < 0,05$), з деформаціями шийки та холециститом ($6,81 \pm 2,90$ мг/л; $p < 0,05$). Серед пацієнтів з ревматичною гарячкою максимальним вміст вчС-РП був за умов холелітіазу ($19,57 \pm 4,36$ мг/л). Тобто навіть за умов відсутності активного запалення у ЖМ його стан впливав на вміст вчС-РП, що може відігравати патогенетичну роль в ушкодженні серця.

За проведеним кореляційним аналізом, у хворих на ревматичну гарячку істотні кореляції вмісту вчС-РП були виявлені тільки за умов холелітіазу, при якому вчС-РП корелює з β -ліпопротеїнами та вмістом афекторів бактеріального запалення – паличкоядерних нейтрофілів у крові ($r = -0,86$; $p < 0,05$; $r = -0,83$; $p < 0,05$). У хворих на геморагічний васкуліт за умов інтактного ЖМ С-РП зростає паралельно ШОЕ ($r = 0,53$;

$p < 0,05$) та був пов'язаним з індексом маси тіла ($r = 0,64$; $p < 0,05$); за умов сладжу та холестерозу так само збільшувався одночасно з ШОЕ ($r = 0,90$; $p < 0,05$) і корелював з товщиною міжшлуночкової перегородки ($r = 0,94$; $p < 0,05$); за умов ознак перенесеного запалення паралельно з ШОЕ ($r = 0,91$; $p < 0,05$) збільшувався у чоловіків ($r = -0,73$; $p < 0,05$) та корелював з рівнем аспартатамінотрансферази ($r = 0,92$; $p < 0,05$); а за умов холелітіазу та перенесеної ХЕ істотної кореляції не було виявлено.

Висновки

Як скринінгові гострофазові показники, ШОЕ та С-РП використовуються в клінічній практиці для діагностики та моніторингу запальних станів, однак їх зміни не є тотожними, що вимагає визначення обох. Дискордантні зміни цих показників можуть бути зумовлені не тільки нозологією, віком, статтю, наявністю ожиріння, а й, зокрема, станом ЖМ, про що свідчить проведений аналіз результатів обстеження 373 хворих. Стан ЖМ впливає на рівень ШОЕ та, відповідно, вираженість системного запалення, яка є максимальною за умов постзапальних деформацій шийки, ознак перенесеного холециститу, холелітіазу та ХЕ в анамнезі. Підтверджено описаний феномен дискордантності змін ШОЕ та С-РП: мінімальна ШОЕ та максимальний С-РП при ревматичній гарячці та максимальна ШОЕ і невисокий С-РП при геморагічному васкуліті. Синхронні зміни ШОЕ та вчС-РП спостерігались лише у хворих на геморагічний васкуліт за умов інтактного ЖМ, сладжу та ознак перенесеного запалення ЖМ.

Конфлікту інтересів немає.

Список літератури

- Benitz W.E., Han M.Y., Madan A., et al. Serial serum C-reactive protein levels in the diagnosis of neonatal infection // *Pediatrics*.— 1998; 102(4): e41. doi: 10.1542/peds.102.4.e41.
- Bitik B., Mercan R., Tufan A. et al. Differential diagnosis of elevated erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein levels: a rheumatology perspective // *Eur. J. Rheumatol.*— 2015.— Vol. 2 (4).— P. 131—134. doi: 10.5152/eurjrheum.2015.0113.
- Bray C., Bell L.N., Liang H. et al. Erythrocyte Sedimentation Rate and C-reactive Protein Measurements and Their Relevance in Clinical Medicine // *WMJ*.— 2016.— Vol. 115 (6).— P. 317—321.
- Brigden M.L. Clinical utility of the erythrocyte sedimentation rate // *Am. Fam. Physician*.— 1999.— Vol. 60 (5).— P. 1443—1450.
- Costenbader K.H., Chibnik L.B., Schur P.H. Discordance between erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein measurements: clinical significance // *Clin. Exp. Rheumatol.*— 2007.— Vol. 25 (5).— P. 746—749.
- Feldman M., Aziz B., Kang G.N. et al. C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate discordance: frequency and causes in adults // *Transl. Res.*— 2013.— Vol. 161 (1).— P. 37—43. doi: 10.1016/j.trsl.2012.07.006.
- Fincher R.M., Page M.I. Clinical significance of extreme elevation of the erythrocyte sedimentation rate // *Arch. Intern. Med.*— 1986.— Vol. 146 (8).— P. 1581—1583. doi: 10.1001/archinte.1986.00360200151024.
- Kapur R., Heitink-Pollé K.M.J., Porcelijn L. et al. C-reactive protein enhances IgG-mediated phagocyte responses and thrombocytopenia // *Blood*.— 2015.— Vol. 125.— P. 1793—1802. doi: 10.1182/blood-2014-05-579110.
- Katz P.R., Gutman S.I., Richman G., et al. Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein compared in the elderly // *Clin. Chem.*— 1989.— Vol. 35 (3).— P. 466—468.
- Kay J., Morgacheva O., Messing S.P. et al. Clinical disease activity and acute phase reactant levels are discordant among patients with active rheumatoid arthritis: acute phase reactant levels contribute separately to predicting outcome at one year // *Arthritis Res. Ther.*— 2014.— Vol. 16 (1).— P. R40. doi: 10.1186/ar4469.
- Litao M.K., Kamat D. Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein: how best to use them in clinical practice // *Pediatr. Ann.*— 2014.— Vol. 43 (10).— P. 417—420. doi: 10.3928/00904481-20140924-10.
- Markanday A. Acute phase reactants in infections: evidence-based review and a guide for clinicians // *Open Forum Infect. Dis.*— 2015.— Vol. 2 (3).— P. ofv098. doi: 10.1093/ofid/ofv098.

13. Shusterman N., Kimmel P.L., Kiechle F.L. et al. Factors influencing erythrocyte sedimentation in patients with chronic renal failure // Arch. Intern. Med.— 1985.— Vol. 145 (10).— P. 1796—1799. doi: 10.1001/archinte.1985.00360100056007.
14. Siemons L., ten Klooster P.M., Vonkeman H. et al. How age and sex affect the erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in early rheumatoid arthritis // BMC Musculoskelet. Disord.— 2014.— Vol. 15.— P. 368. doi: 10.1186/1471-2474-15-368.
15. Vuong J., Qiu Y., La M. et al. Reference intervals of complete blood count constituents are highly correlated to waist circumference: Should obese patients have their own «normal values?» // Am. J. Hematology.— 2014.— Vol. 89 (7).— P. 671—677.

Л.Н. Стрильчук

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

Сопоставление скорости оседания эритроцитов и уровня С-реактивного протеина (обзор литературы и собственные исследования)

Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) и С-реактивный протеин (С-РП) используются для диагностики и контроля течения воспалительных состояний, а также обеспечивают понимание патофизиологических основ болезни.

Цель работы — оценить состояние проблемы использования СОЭ и С-РП по данным литературы и собственным клиническим наблюдениям.

Материалы и методы. Проведен обзор литературы в базе PubMed и отечественных источников. Проанализированы собственные результаты обследования 373 больных с геморрагическим васкулитом, ревматической лихорадкой, острыми формами ишемической болезни сердца (ИБС), разделенных на сопоставимые группы в зависимости от состояния желчного пузыря (ЖП). Данные обработаны с использованием программы Statistica 6.0; показатели считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Для серологической диагностики острых болезней предпочтение отдается С-РП, который производится печенью для распознавания и элиминации чужеродных патогенов, эндотоксинов, некротизированных или апоптотических клеток. При острых воспалительных состояниях С-РП может возрасти до 50—100 мг/л в течение 4—6 ч после воздействия патогенного стимула. СОЭ начинает увеличиваться позже — в пределах 24—48 ч после начала воспаления. Частота дискордантных изменений СОЭ и С-РП среди всех госпитализированных пациентов составляет 12%.

Минимальным значением СОЭ было у пациентов с ИБС, которым планировалось аортокоронарное шунтирование, в условиях интактного ЖП ($12,71 \pm 1,75$) мм/ч) и перегиба тела ЖП ($9,92 \pm 1,10$) мм/ч), а максимальным — при геморрагическом васкулите ($19,18 \pm 2,95$) мм/ч). Средний уровень С-РП у больных геморрагическим васкулитом в 2,5 раза превышал норму ($7,51 \pm 1,22$) мг/л), а при ревматической лихорадке был наибольшим ($19,57 \pm 4,36$) мг/л, $p < 0,05$).

Выводы. Изменения СОЭ и С-РП не являются параллельными, что требует определения обоих этих параметров. Дискордантные изменения этих показателей могут быть обусловлены нозологией, возрастом, полом, наличием ожирения, состоянием ЖП. Состояние ЖП влияет на выраженность системного воспаления, которая является максимальной в условиях поствоспалительных деформаций шейки, признаков перенесенного холецистита, холелитиаза и холецистэктомии в анамнезе. Изменения СОЭ и С-РП нередко могут быть дискордантными, в том числе при ревматической лихорадке и геморрагическом васкулите.

Ключевые слова: скорость оседания эритроцитов, С-реактивный протеин, желчный пузырь.

L.M. Strilchuk

Lviv National Medical University named after Danylo Halytsky

Comparison of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein levels (literature review and own data)

Erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C-reactive protein (CRP) are used for diagnosis and control of inflammatory conditions course. They also can provide an understanding of the pathophysiological basis of the disease.

The aim of the study — to assess the state of the problem of ESR and CRP usage according to literature data and own clinical observations.

Materials and methods. We made the literature review in Pubmed database and Ukrainian sources. The results of the examination of 373 patients with hemorrhagic vasculitis, rheumatic fever, acute forms of coronary heart disease (CHD), divided into comparable groups depending on the condition of the gall bladder (GB), were analyzed. Data were processed using Statistica 6.0 software; results were considered significant if $p < 0.05$.

Results and discussion. For serological diagnosis of acute diseases the preference is given to CRP, which is produced by liver for the recognition and elimination of foreign pathogens, endotoxins, necrotized or apoptotic cells. In acute inflammatory conditions CRP may increase to 50—100 mg/l for 4—6 hours after the influence of pathogenic stimulus. ESR begins to rise later — within 24—48 hours after the onset of inflammation. The frequency of discordant changes in ESR and CRP among all hospitalized patients is 12%.

Own results. The minimal value of ESR was in patients with CHD, which were planned for coronary artery bypass grafting, in case of intact GB (12.71 ± 1.75) mm/hr) and bent GB body (9.92 ± 1.10) mm/h), maximal — in case of

hemorrhagic vasculitis ($19,18 \pm 2,95$) mm/h). The average level of CRP in patients with hemorrhagic vasculitis was 2.5 times higher than normal value (7.51 ± 1.22) mg/l). CRP was the highest in patients with rheumatic fever (19.57 ± 4.36) mg/l, $p < 0.05$).

Conclusions. Changes in ESR and CRP are not parallel, so it is required to analyze both parameters. Discordant changes in ESR and CRP may be revealed due to the nosology, age, sex, body mass index, GB condition. GB condition influences the severity of systemic inflammation, which is maximal in the case of post-inflammatory deformations of GB neck, signs of chronic cholecystitis, cholelithiasis, and prior cholecystectomy. Changes in ESR and CRP can often be discordant, i.e., in case of rheumatic fever and hemorrhagic vasculitis.

Key words: erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein, gall bladder.

Умови публікації в «Українському терапевтичному журналі»

Статті публікуються українською, російською або англійською мовою.

Авторський оригінал подають обов'язково у двох формах — роздрукований на папері та в електронному вигляді, мають бути аналогічними і містити:

- індекс УДК; назву статті; прізвища та ініціали авторів; назву установи, де працюють автори, міста, країни (для іноземців);
- текст (стаття — до 9 с.; огляд, проблемна стаття — до 12 с.; коротка інформація — до 3 с.). Питання про публікацію в журналі великої за обсягом інформації вирішується індивідуально;
- список цитованої літератури (загальна кількість не повинна перевищувати 20, для оглядів — 50, при цьому 50 % з них мають бути менше ніж п'ятирічної давнини);
- резюме з повним заголовком статті, прізвищами та ініціалами авторів, ключовими словами (від 5 до 10 слів чи словосполучень, що розкривають зміст статті) трьома мовами: українською, російською та англійською (переклад має бути якісним і точним);
- поштову та електронну адресу, номер телефону одного з авторів для опублікування в журналі;
- фотографію першого автора (якщо авторів більше двох або один автор) або фотографії двох авторів (якщо авторів двоє). Фотографії мають бути не меншими ніж 3 × 4 см;
- заповнений бланк ліцензійних умов використання наукової статті (у попередньому номері на останній сторінці);
- номери телефонів для забезпечення оперативного зв'язку редакції з авторами.

Додатково трьома мовами надаються: прізвища, імена, по батькові всіх авторів, назви установ, в яких працюють автори, міста, наукові ступені, звання, посади, контактні дані. **УВАГА!** Прізвища та імена редакцією не коригуються, друкуються в авторській редакції.

Статтю підписують усі автори та надсилають у редакцію з офіційним направленням від закладу, в якому виконано роботу.

В кінці статті подають дані щодо конфлікту інтересів (наприклад, конфлікту інтересів немає) та участі кожного автора у написанні статті (концепція і дизайн дослідження; збір матеріалу; обробка матеріалу; статистична обробка даних; написання тексту; редагування тощо).

Називаючи лікарський препарат, перевагу надавати міжнародній непатентованій назві (INN), її писати з малої літери.

СТАТТЯ має містити нові наукові дані (для оглядів) та нові наукові результати (для оригінальних досліджень).

СТРУКТУРА основного тексту статті має відповідати загальноприйнятій структурі для наукових статей.

Так, статті, що містять результати експериментальних досліджень, зокрема дисертаційних, і розміщені під рубрикою «Оригінальні дослідження», складаються з таких розділів: «Вступ», «Мета роботи», «Матеріали та методи», «Результати та обговорення», «Висновки».

У вступі необхідно чітко сформулювати мету роботи, яка відповідає на питання: що досліджується, в яких осіб (хворих), яким методом. У розділі «Матеріали та методи», крім основних дослідницьких методів, обов'язково слід зазначити методи статистичної обробки. Наводячи результати дослідження, не слід дублювати дані таблиць і рисунків, варто обмежитися найважливішими відомостями. В обговоренні нові й важливі аспекти своєї роботи необхідно порівняти з даними інших дослідників, не повторюючи інформацію зі вступу чи результатів. Висновки статті мають розкривати проблему (давати відповідь), порушену в меті роботи.

РЕЗЮМЕ ДО СТАТТІ, в якій публікуються результати експериментальних досліджень, повинно мати ту саму структуру, що й стаття, і містити ті самі рубрики.

Інші статті (клінічні спостереження, лекції, огляди, статті з історії медицини тощо) можуть оформлятися інакше.

Кожна публікація не англійською мовою супроводжується анотацією англійською мовою обсягом не менш як 1800 знаків, включаючи ключові слова. Кожна публікація не українською мовою супроводжується анотацією українською мовою обсягом не менш як 1800 знаків, включаючи ключові слова.

ФОТОГРАФІЇ, ЕХОГРАМИ, виконані професійно вручну МАЛЮНКИ подають в оригіналі (на зворотному боці ілюстрацій мають бути зазначені прізвища авторів, назва статті, номер та підпис до рисунка, верх та низ зображення) або в електронному вигляді (відскановані з роздільністю не менше 300 dpi і збережені у форматах TIFF чи JPEG). Фотографії пацієнтів подають з їхньої письмової згоди або в такому вигляді, щоб особу хворого неможливо було встановити.

СПИСКИ ЛІТЕРАТУРИ складають тільки за алфавітом: спочатку праці українською та російською мовами (кирилицею), а потім латиницею. Порядок оформлення: для монографій — прізвище, ініціали, назва книжки, місце видання (місто, видавництво), рік, кількість сторінок; для статей із журналів та збірників — прізвище, ініціали, повна назва статті, стандартно скорочена назва журналу або назва збірника, рік видання, том, номер, сторінки (початкова і остання), на яких вміщено статтю. **УВАГА!** У зв'язку з необхідністю створення англійськомовного сайту як однієї з вимог входження до міжнародних наукометричних баз, вносяться зміни до оформлення списків літератури. Бібліографічні посилання кирилицею дублюють англійською мовою (назву беруть з англійського резюме) і позначають мову написання статті в дужках (Ukrainian) або (Russian). Якщо в першоджерелі немає резюме, слід зробити кваліфікований переклад (в цьому разі назва береться в квадратні дужки) або транслітерацію назви латинськими літерами. З української мови прізвища автоматично можна транслітерувати згідно зі стандартом КМУ 2010 (паспортний) в Інтернеті за посиланням <http://translit.kh.ua/?passport>, географічні назви згідно зі стандартом УКППТ 1996 (спрощений) за посиланням <http://www.translit.kh.ua/?geo>. Транслітерацію з російської мови можна зробити за посиланням <http://ru.translit.net/?account=bsi>. Наприкінці потрібно вказувати унікальний цифровий ідентифікатор статті DOI, якщо такий є. Перевірити наявність у статті ідентифікатора DOI можна на сайтах <http://search.crossref.org> чи <http://www.citethisforme.com>. Для отримання інформації щодо DOI потрібно ввести в пошуковий рядок назву статті англійською мовою.

Усі наукові статті, що надійшли до редакції, підлягають рецензуванню та редагуються відповідно до умов публікації в журналі. Для всіх статей визначається рівень унікальності авторського тексту за допомогою програмного забезпечення, що встановлює рівень унікальності статті (Unplag: <https://ua.unplag.com/freeplagiarismchecker>). Редакція залишає за собою право змінювати стиль оформлення статті. За необхідності стаття може бути повернена авторам для доопрацювання та відповідей на запитання.

Коректура авторам не висилається, вся додрукарська підготовка проводиться редакцією за авторським оригіналом. Відхилені рукописи авторам не повертають.

Передрук статей можливий лише з письмової згоди редакції та з посиланням на журнал.

Статті надсилати на адресу:

01030, м. Київ, вул. М. Коцюбинського, 8а

E-mail: vitapol3@gmail.com

Зразки дублювання джерел англійською мовою

Стаття

Гаврисюк В.К., Меренкова Е.А., Гуменюк Г.Л. и др. Саркоидоз органов дыхания: эпидемиология, структура больных, результаты лечения // Укр. тер. журн. – 2014. – № 2. – С. 95–100.

Gavrysiuk VK, Merenkova EA, Gumeniuk GL i dr. Sarkoidoz organov dikhaniya: epidemiologiya, struktura bolnikh, rezultati lecheniya (Rus). Ukrainskyi terapevtichnyy zhurnal [Ukrainian Therapeutical Journal] (Ukr). 2014;2:95100.

Cutolo M, et al. Circadian melatonin and cortisol levels in rheumatoid arthritis patients in winter time: a north and south Europe comparison // Ann. Rheum. Dis. – 2005. – N 64 (2). – P. 212–216. doi:10.1136/ard.2004.023416.

Cutolo M, et al. Circadian melatonin and cortisol levels in rheumatoid arthritis patients in winter time: a north and south Europe comparison. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(2):212216. doi:10.1136/ard.2004.023416.

Книжка

Зильбернагель С., Деспуполос А. Наглядная физиология / Пер. с англ. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2013. – 408 с.

Zilbernagl S, Despupolos A. Naglyadnaya fiziologiya / Per. s angl. BINOM. Laboratoriya znaniy; 2013:408.

Ліцензійні умови використання наукової статті в «Українському терапевтичному журналі»

Ліцензіар _____

(ПІБ автора, співавторів)

надає Ліцензіату, видавцю «Українського терапевтичного журналу» ПП «ІНПОЛ ЛТМ», безоплатно невиключну ліцензію на використання наукової статті

(назва статті)

згідно з нормами чинного законодавства України.

Ліцензіар гарантує, що володіє виключними авторськими правами на надану Ліцензіату наукову статтю, і передає йому такі права:

- 1) на опублікування статті в «Українському терапевтичному журналі»;
- 2) на розміщення наукової статті повністю або частково в мережі Інтернет на сайті журналу;
- 3) на адаптацію статті згідно з редакційними вимогами;
- 4) на перевірку тексту рукопису на плагіат;
- 5) на використання метаданих статті (назва, ПІБ авторів, анотації, бібліографічні матеріали) шляхом оброблення і систематизації, доведення до загального відома;
- 6) на внесення до різноманітних пошукових систем, наукометричних баз, зокрема міжнародних;
- 7) на передачу, зберігання й опрацювання персональних даних без обмеження строку відповідно до Закону України «Про захист персональних даних» від 01.06.2010 р.

Ліцензіар _____

(МП наукової установи,
що засвідчує підпис Ліцензіара)