

УКРАЇНСЬКИЙ ТЕРАПЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

ЗАСНОВАНИЙ У 1998 РОЦІ

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

- Коморбідні стани внутрішніх захворювань
- Профілактика хронічних неінфекційних захворювань
- Алергологія
- Гастроентерологія
- Ендокринологія
- Імунологія
- Кардіологія
- Неврологія
- Психосоматика
- Пульмонологія
- Раціональне харчування
- Ревматологія

Саркопенія
як фактор ризику хронічних
неінфекційних захворювань

Печінка і поліморбідний
метаболічний континуум

UKRAINIAN
THERAPEUTICAL
JOURNAL
FOUNDED IN 1998



ВІТАПОЛ
видавнича група

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

УРСОНОСТ



УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВА КИСЛОТА

150 мг №20
300 мг №20

ПЕЧІНКА ВІД ХВОРОБ СТРАЖДАЄ,
З УРСОНОСТОМ — РОЗКВІТАЄ!



**РОЗЧИНЕННЯ РЕНТГЕННЕГАТИВНИХ
ХОЛЕСТЕРИНОВИХ ЖОВЧНИХ КАМЕНІВ¹**



**ДЛЯ ЗАПОБИГАННЯ УТВОРЕННЮ ЖОВЧНИХ КАМЕНІВ
У ПАЦІЄНТІВ З ОЖИРІННЯМ,
ЯКІ ПЛАНУЮТЬ ШВИДКО СКИНУТИ ВАГУ¹**



СТАНИ, ПОВ'ЯЗАНІ З РЕФЛЮКСОМ ЖОВЧІ²



НЕАЛКОГОЛЬНА ТА АЛКОГОЛЬНА ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ²



БІЛІАРНИЙ СЛАДЖ³

**ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ РОЗПОВСЮДЖЕННЯ НА СЕМІНАРАХ, КОНФЕРЕНЦІЯХ, СИМПОЗИУМАХ З МЕДИЧНОЇ ТЕМАТИКИ
ТА ДЛЯ РОЗМІЩЕННЯ У СПЕЦІАЛІЗОВАНИХ ВИДАННЯХ, ПРИЗНАЧЕНИХ ДЛЯ МЕДИЧНИХ УСТАНОВ ТА ЛІКАРІВ.**

З повною інформацією про препарат Ви можете ознайомитися в інструкції. **Спосіб застосування та дози.** Рекомендована доза: - для лікування ЛЗ Урсоност для рентгенконтрастних каменів жовчного міхура становить 8-10 мг/кг/добу в 2 або 3 прийоми. - для профілактики жовчних каменів у пацієнтів, які планують швидке зниження ваги, становить 600 мг/добу (по 300 мг 2 рази на добу). **Можлива побічна дія:** Гриппоподібні симптоми, алергія, біль у животі, диспепсія, закрел, діарея, нудота, блювання, холецистит, тощо.

1. Інструкція.

2. Губергіц Н. Б. "Желчный рефлюкс. Современная теория и практика" Участковый врач №3 2016.

3. Губергіц Н. Б. "Билиарный сладж. Констатировать или лечить?" Участковый врач. 2016, Спецвыпуск №1

ТОВ "Органосін" | м. Київ, 04112, Україна, вул. Сікорського, 8 | тел/факс +38(044) 456 99 33



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**

**Випуск журналу приурочений
до 25-річчя Національної академії медичних наук України**

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»

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. (Дикун І.) (Ессен, Німеччина)
Журавльова Л.В. (Харків)
Зав'ялова Л.Г. (Новосибірськ, Росія)
Ісаєва Г.С. (Харків)
Коваленко В.М. (Київ)
Коваль С.М. (Харків)
Колеснікова О.В. (Харків)
(заступник головного редактора)
Копиця М.П. (Харків)

Коркушко О.В. (Київ)
Крашмалова 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 № 7 від 06.09.2018 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 «Друкарня „Рута“»
м. Кам'янець-Подільський,
вул. Пархоменка, 1
(ДК № 4060 від 29.04.2011 р.)

Підписано до друку 20.09.2018 р.
Ум. друк. арк. 12,32
Формат 60×84/8. Папір офсет.
Друк офсет. Замовлення № 2-18Т
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: journals@vitapol.com.ua

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, 2018

© ПП «ІНПОЛ ЛТМ», 2018

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

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- 5 К.М. Амосова, О.В. Василенко, Ю.В. Руденко, А.Б. Безродний, Г.В. Мостбауер, К.І. Черняєва, І.В. Прудкий, Ю.О. Сиченко, І.І. Горда, А.В. Саблін, Н.В. Мельніченко, Т.О. Ярема, Ю.М. Єрошкін, Н.А. Кононенко**
Значущість неінвазивної оцінки підвищення тиску наповнення лівого шлуночка у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, гіпертрофією лівого шлуночка, симптомами серцевої недостатності та збереженою фракцією викиду в реальному житті
- 14 О.С. Хухліна, А.А. Антонів**
Патогенетична роль дисбіозу товстої кишки у патогенезі взаємообтяження неалкогольної жирової хвороби печінки та хронічної хвороби нирок
- 21 І.М. Скрипник, Г.С. Маслова**
Надмірна маса тіла й ожиріння як важливі фактори ризику цитостатик-індукованих уражень печінки у хворих на гострі лейкемії
- 27 Е.Н. Колесникова, Е.О. Крахмалова**
Влияние фактора курения при коморбидном течении хронического обструктивного заболевания легких и ишемической болезни сердца
- 34 Л.М. Пасієшвілі, К.І. Терешкін**
Прогредієнтність перебігу остеопенічного синдрому у пацієнтів з коморбідністю остеоартрозу та ожиріння
- 40 М.П. Копиця, І.М. Кутя**
Васкулоендотеліальний фактор росту А та поліморфізм G634C гена ВЕФР-А у хворих на гострий інфаркт міокарда
- 46 Н.Ю. Ємельянова, В.Ю. Гальчинська, Т.М. Бондар**
Зв'язок поліморфізму G894T гена eNOS із розвитком патології пародонта у хворих з бронхокардіальними захворюваннями
- 52 А.С. Солонovich, А.В. Ляшенко, Л.С. Мхитарян, Т.І. Гавриленко, І.Л. Ревенько, Л.Г. Воронков**
Предикторы когнитивной дисфункции у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса левого желудочка

ORIGINAL RESEARCHES

- K.M. Amosova, O.V. Vasylenko, Yu.V. Rudenko, A.B. Bezrodny, G.V. Mostbayer, K.I. Cherniaieva, I.V. Prydkiy, Yu.O. Sychenko, I.I. Gorda, A.V. Sablin, N.V. Melnichenko, T.O. Yarema, Yu.M. Yeroshkin, N.A. Kononenko**
Significance of non-invasive assessment of the enhancing left ventricle filling pressure in patients with arterial hypertension, left ventricle hypertrophy, symptoms of heart failure and the preserved ejection fraction in real life
- O.S. Khukhlina, A.A. Antoniv**
The pathogenetic role of large intestine dysbiosis in the pathogenesis of the mutually burdened non-alcoholic fatty liver disease and chronic kidney disease
- I.M. Skrypnyk, G.S. Maslova**
Overweight and obesity as important risk factors for cytostatic-induced liver injury in patients with acute leukemia
- O.M. Kolesnikova, O.O. Krakhmalova**
Influence of the tobacco smoking factor in the comorbid course of chronic obstructive pulmonary disease and ischemic heart disease
- L.M. Pasiyeshvili, K.I. Tereshkin**
Progredientality of osteopenic syndrome course in patients with comorbidity osteoarthritis and obesity
- M.P. Kopytsya, I.M. Kutya**
Vascular endothelial growth factor A and G634C polymorphism of the VEGF-A gene in patients with acute myocardial infarction
- N.Yu. Emelyanova, V.Yu. Galchinskaya, T.M. Bondar**
Correlation between G894T polymorphism eNOS gene and development of periodontal pathology in patients with bronchialcardiac diseases
- A.S. Solonovych, A.V. Liashenko, L.S. Mkhitaryan, T.I. Gavrilenko, I.L. Revyenko, L.G. Voronkov**
Predictors of cognitive impairment in patients with chronic heart failure and reduced left ventricular ejection fraction

60 А.А. Заздравнов
Саліваційні розлади при анкілозівному спондилоартриті як чинник ороезофагеальної альтерації

65 С.М. Пивовар, Ю.С. Рудик, Т.В. Лозик, О.Б. Кротова
Поліморфізм гена β_1 -адренорецепторів та віддалений прогноз хворих із серцевою недостатністю

74 Ю.С. Рудик, О.О. Меденцева, І.Г. Кравченко, Т.В. Лозик
Ефективність диференційованої терапії блокаторами ренін-ангіотензин-альдостеронової системи у пацієнтів із серцевою недостатністю та цукровим діабетом 2 типу

ОГЛЯДИ

81 Г.С. Ісаєва, М.Ю. Мєлікова, М.М. Вовченко
Саркопенія як фактор ризику хронічних неінфекційних захворювань

87 Л.В. Журавльова, Т.С. Бутова, В.О. Шевченко
Особливості лікування артеріальної гіпертензії у хворих на цукровий діабет 2 типу

91 С.Г. Сова
Хвороби цивілізації:
печінка і поліморбідний метаболічний континуум

ЗВІТИ ПРОБЛЕМНИХ КОМІСІЙ

104 Звіт про роботу Експертної проблемної комісії «Терапія» МОЗ та НАМН України за перше півріччя 2018 року

ДО ВІДОМА АВТОРІВ

106 Умови публікації в «Українському терапевтичному журналі»

A.A. Zazdravnov
Salivation disorders at ankylosing spondylitis as a factor of oesophageal alteration

S.M. Pyvovar, Yu.S. Rudyk, T.V. Lozyk, O.B. Krotova
The polymorphism of a gene β_1 -adrenoreceptors and a long-term forecast of patients with heart failure

Yu.S. Rudyk, O.O. Medentseva, I.G. Kravchenko, T.V. Lozyk
The effectiveness of differentiated therapy with renin-angiotensin-aldosterone blockers in patients with heart failure and type 2 diabetes mellitus

REVIEWS

G.S. Isayeva, M.Yu. Melikova, M.M. Vovchenko
Sarcopenia as a risk factor for chronic noncommunicable diseases

L.V. Zhuravlyova, T.S. Butova, V.O. Shevchenko
The peculiarities of the treatment of patients with arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus

S.G. Sova
Diseases of civilization:
liver and polymorphic metabolic continuum

REPORTS OF THE PROBLEM COMMISSIONS

Report on the work of the Expert Problem Commission «Therapy» of the Ministry of Health and Science of Ukraine for the first half of 2018

FOR AUTHORS

Terms of publication in the «Ukrainian Therapeutic Journal»

Значущість неінвазивної оцінки підвищення тиску наповнення лівого шлуночка у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, гіпертрофією лівого шлуночка, симптомами серцевої недостатності та збереженою фракцією викиду в реальному житті



**К.М. Амосова¹,
О.В. Василенко¹,
Ю.В. Руденко¹,
А.Б. Безродній¹,
Г.В. Мостбауер¹,
К.І. Черняєва¹,
І.В. Прудкий¹,
Ю.О. Сиченко²,
І.І. Горда²,
А.В. Саблін²,
Н.В. Мельніченко²,
Т.О. Ярема²,
Ю.М. Єрошкін²,
Н.А. Кононенко²**

Мета роботи — оцінка тиску наповнення лівого шлуночка (ТНЛШ) як індикатора серцевої недостатності (СН) у пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ), симптомами й ознаками СН, нормальною фракцією викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ) за алгоритмом ASE/EACVI (2016), а також порівняння отриманих результатів з такими за алгоритмом діагностики СН зі збереженою фракцією викиду (СНзФВ) ЛШ за критеріями ЄТК (2016) за клінічним профілем і змінами структурно-функціонального стану серця в спокої і при фізичному навантаженні (ФН).

Матеріали та методи. У дослідження залучили 72 пацієнтів з АГ, клінічними симптомами СН, ФВ ЛШ $\geq 50\%$, синусовим ритмом та ознаками діастолічної дисфункції (ДД) ЛШ за даними ехокардіографічного (ЕхоКГ) обстеження, котрим окрім стандартного клінічного і лабораторного обстеження проводили визначення сироваткового рівня NT-proBNP методом ІФА, ЕхоКГ-обстеження, тест з 6-хвилинною ходьбою та, у випадку величини E/e' у спокої від 9 до 13 у. о., діастолічний стрес-тест. За результатами обстеження визначали стан діастолічної функції ЛШ та ТНЛШ за рекомендаціями ASE/EACVI (2016) та наявність СНзФВ ЛШ за критеріями ЄТК (2016).

Результати та обговорення. Серед 72 обстежених пацієнтів без ФП нормальний ТНЛШ (група 1) визначений у 14 (19,4 %), підвищений — у 42 (58,8 %) хворих (група 3), не вдалося визначити у 16 (22,2 %) пацієнтів (група 2). Пацієнти всіх груп не відрізнялись за статтю, частотою ІМ в анамнезі, ожиріння, супутніх ЦД 2 типу, ХОЗЛ, ХХН, анемії. Хворі групи 1 і 2 не мали відмінностей за середніми величинами показників систолічної функції ЛШ і його ремоделювання, частотою гіпертрофії ЛШ (ГЛШ) (усі $p > 0,05$), у групі хворих з підвищенням ТНЛШ у спокої порожнина ЛШ, ТЗС, ІММЛШ були достовірно більшими, а ФВ ЛШ, ВТС — меншими ($p < 0,01$ та $p < 0,05$). За результатами проведення стрес-тесту у 37 хворих з E/e' у спокої < 13 у. о. (усі хворі групи 1 та 3, 7 хворих групи 3) E/e' при ФН перевищив 13 у. о. у 5 (35,7 %) хворих групи 1, 10 (62,5 %) хворих групи 2 та 7 (16,6 %) хворих групи 3. За критеріями ЄТК (2016) СНзФВ діагностували у всіх хворих групи 3 з підвищеним ТНЛШ за алгоритмом ASE/EACVI (2016) та в 13 (81,3 %) хворих групи 2 з невизначеним ТНЛШ.

Висновки. Підвищення ТНЛШ встановлено у 60 % пацієнтів з АГ, симптомами СН, ГЛШ, та ФВ ЛШ $\geq 50\%$, у яких у 72,3 % випадків діагностовано СН ІІІ ФК за NYHA, а в 83,3 % — діагностично значуще підвищення $E/e' > 13$ у. о. у спокої. Нормальний ТНЛШ був у 19 %, в яких у 21 % випадків діагностовано СНзФВ ЛШ, а у 36 % — зростання $E/e' > 13$ при ФН. У пацієнтів з невизначеними результатами оцінки ТНЛШ, частота якої склала 21 %, показники структурно-

¹ Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

² Олександрівська клінічна лікарня м. Києва

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Амосова Катерина Миколаївна
чл.-кор. НАМН України, д. мед. н.,
проф., ректор Національного
медичного університету
імені О.О. Богомольця,
проф. кафедри

01601, м. Київ, вул. Шовковична, 39/1.
Тел. (044) 255-14-46

Стаття надійшла до редакції
7 серпня 2018 р.

функціонального стану серця в спокої були порівняними з такими в пацієнтів з нормальним ТНЛШ попри наявність СНзФВ ЛШ у 86,7 % та зростання $E/e' > 13$ при ФН у 67 % із них.

Ключові слова:

серцева недостатність, фракція викиду лівого шлуночка, серцева недостатність зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка, діастолічна дисфункція лівого шлуночка, тиск наповнення лівого шлуночка.

Перша системна спроба розробки критеріїв діагностики серцевої недостатності (СН) у пацієнтів з нормальною фракцією викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ), що базувалась на виявленні та оцінці тяжкості діастолічної дисфункції (ДД), була здійснена Європейським товариством кардіології (ЄТК) у 2007 р. [11]. Проте запропонований неінвазивний алгоритм був занадто громіздким, оскільки передбачав, окрім визначення рівня N-термінального фрагмента попередника мозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP), вимірювання численних ехокардіографічних показників, зокрема із застосуванням тканинної доплерографії, частина з котрих мала суттєві обмеження через залежність від перед- та постнавантаження ЛШ та не була верифікована за даними інвазивних методів обстеження. Ймовірно тому алгоритм ЄТК 2007 р., як і наступна його модифікація, запропонована у 2009 р. [9], не мали поширення не тільки в клінічній практиці, а й у наукових розробках, зокрема протоколах великих міжнародних досліджень, присвячених вивченню ефективності різних методів лікування СН.

Ситуація змінилась лише в 2016 р., коли експертна група ЄТК представила оновлені критерії діагнозу СН зі збереженою ФВ (СНзФВ) ЛШ, а спеціалісти європейського та американського товариств з ехокардіографії (ЕхоКГ) та візуалізації (ASE/EACVI) спільно розробили нові алгоритми не тільки визначення стану діастолічної функції, а й неінвазивної оцінки тиску наповнення ЛШ (ТНЛШ). Слід зауважити, що останньому показнику ASE/EACVI приділено особливу увагу, оскільки саме його підвищення одночасно з кінцево-діастолічним тиском (КДТ) в ЛШ дозволяє підтвердити діагноз СН у хворих з відповідними клінічними проявами. У той час як за рекомендаціями ЄТК (2016) до критеріїв СНзФВ належать ознаки ДД за даними ЕхоКГ.

Відомо, що у частини хворих із СНзФВ ЛШ відсутня ДД [11], а остання не обов'язково супроводжується СН, зокрема у хворих на артеріальну гіпертензію (АГ) з гіпертрофією лівого шлуночка (ГЛШ) [3].

Певна відмінність підходів ASE/EACVI та ЄТК демонструє відсутність єдності поглядів

експертів та створює умови для розбіжності результатів діагностики у частини пацієнтів. Перевагою критеріїв ASE/EACVI перед такими ЄТК є верифікація неінвазивних результатів оцінки ТНЛШ шляхом їх порівняння з результатами безпосереднього вимірювання КДТ ЛШ у трьох нещодавніх невеликих дослідженнях (O. Andersen, V. Balancy, P. Lancellitti) [1, 3, 8]. Слід зазначити, що практичне використання критеріїв ASE/EACVI, суттєво обмежене потребою у застосуванні тканинної доплерографії, неможливістю визначення деяких показників трансмітрального потоку в разі фібриляції передсердь (ФП), ненадійністю результатів при ураженнях мітрального клапана, порушеннях ритму електрокардіостимулятора та серйозних порушеннях провідності, а також можливістю «невизначеного» (indeterminate) результату у 10–17 % випадків за даними P. Lancellitti (2017) і V. Balancy (2017) [3, 8, 11].

Надійність алгоритму діагностики СН за рекомендаціями ЄТК (2016) не верифікована відносно інвазивного «золотого стандарту», що є особливо важливим з огляду на визначальну роль для діагностики СНзФВ ЛШ сироваткового рівня NT-proBNP понад 125 пг/мл, встановленого емпіричним шляхом. Останній, як відомо, залежить від віку, маси тіла та багатьох інших чинників [12]. З огляду на вищезазначене виникають запитання щодо надійності виключення СНзФВ ЛШ у разі наявності доплерографічних ознак підвищення тиску наповнення ЛШ у пацієнтів з NT-proBNP < 125 пг/мл, а за відсутності його підвищення – відносно діагнозу СНзФВ ЛШ у хворих з рівнем NT-proBNP > 125 пг/мл.

Слід також зауважити, що обидва діагностичні алгоритми базуються винятково на даних оцінки діастолічного наповнення в спокої. Це суттєво знижує чутливість діагностики СН, оскільки виключає випадки підвищення ТНЛШ тільки при фізичному навантаженні (ФН), що характерно для початкової СН [6]. За даними A. Vogloug (2010) і M. Maeder (2011) [4, 9], у близько 50 % хворих із симптомами та ознаками СН, збереженою ФВ ЛШ та нормальним рівнем NT-proBNP, КДТ або тиском заклинювання

легеневих артерій (ТЗЛА) у спокої, величини двох останніх показників зростали після інвазивного стрес-тесту. Тісну кореляцію E/e' з КДТ ЛШ, ТНЛШ або ТЗЛА, при їх безпосередньому вимірюванні, доведено в низці досліджень [7, 5, 16]. Також встановлено прийнятну для клінічної практики чутливість і специфічність величини E/e' понад 13 у. о., як маркера підвищеного КДТ/ТНЛШ/ТЗЛА, в спокої і при фізичному навантаженні ФН у таких хворих [12].

Надійність неінвазивного діагностичного стрес-тесту, в тому числі з оцінкою КДТ, тільки за одним показником — E/e' у хворих із симптомами та клінічними ознаками СН та збереженою ФВ ЛШ підтверджена в низці досліджень [4, 5, 7], що дозволило рекомендувати його для практичного використання з метою уточнення діагнозу СНзФВ ЛШ [15]. У той же час у доступній літературі ми не знайшли повідомлень щодо використання неінвазивної оцінки ТНЛШ за критеріями ASE/EACVI (2016) у хворих на АГ, ознаками СН та збереженою ФВ ЛШ у «реальному житті».

Мета роботи — оцінка ТНЛШ як індикатора СН у пацієнтів з АГ, симптомами й ознаками СН, нормальною ФВ ЛШ за алгоритмом ASE/EACVI (2016), а також порівняння отриманих результатів з такими за алгоритмом діагностики СНзФВ ЛШ за критеріями ЄТК (2016) за клінічним профілем і змінами структурно-функціонального стану серця в спокої і при ФН.

Матеріали та методи

У дослідження залучили 103 гемодинамічно стабільних пацієнтів з АГ, клінічними симптомами і ознаками СН, ФВ ЛШ $\geq 50\%$ та ознаками ДД ЛШ за даними ЕхоКГ, котрі перебували на стаціонарному лікуванні в кардіологічних відділеннях Олександрівської клінічної лікарні м. Києва із січня 2015 р. по квітень 2017 р. З аналізу ми виключили дані 31 (30,1 %) хворого з ФП, оскільки за алгоритмом ASE/EACVI (2016) оцінити ТНЛШ у такому разі неможливо. Серед 72 обстежених пацієнтів із синусовим ритмом від 43 до 85 років (у середньому $65,4 \pm 10,8$ року) було 42 (58,3 %) чоловіки та 30 (41,6 %) жінок.

До критеріїв незалучення у дослідження належали: вік старше 85 років, резистентна АГ, тахісistolічний варіант ФП, атріовентрикулярна блокада II—III ступеня, органічні ураження клапанів серця, інфаркт міокарда (ІМ) або порушення мозкового кровообігу впродовж останніх 6 міс, посттромбоемболічна легенева гіпертензія та інші прояви венозного тромбоемболізму, хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) III—IV ступеня за GOLD, хронічна анемія з

рівнем гемоглобіну < 80 г/л, хронічна хвороба нирок (ХХН) зі швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ) < 30 мл/(хв \cdot $1,73$ м²).

У перший день госпіталізації всім пацієнтам окрім стандартного клінічного і лабораторного обстеження проводили визначення сироваткового рівня NT-proBNP методом ІФА та тест із 6-хвилинною ходьбою за стандартним протоколом [2].

Усім хворим проведено ЕхоКГ-обстеження на апараті Aloka ProSound F 75 (Aloka, Японія) за стандартним протоколом з оцінкою показників діастолічної функції ЛШ. Визначали також товщину задньої стінки (ТЗС) ЛШ і товщину міжшлуночкової перетинки (ТМШП), кінцево-діастолічний (КДІ) і кінцево-сistolічний індекс (КСІ) ЛШ, індекс маси міокарда (ІММ) ЛШ, індекс об'єму лівого передсердя (ІОЛП) і ФВ ЛШ. За допомогою доплерЕхоКГ визначали: максимальну швидкість раннього (Е) та пізнього діастолічного наповнення ЛШ (А), співвідношення швидкостей Е/А, швидкість діастолічного руху септальної (e' септ) та латеральної (e' лат) ділянок фіброзного кільця мітрального клапана, середнє значення e' , співвідношення Е/ e' , швидкість трикуспідальної регургітації (ШТР), час сповільнення раннього діастолічного наповнення (DT) та час ізволюмічного розслаблення ЛШ (IVRT), систолічний тиск у легеневій артерії (СТЛА) [11].

Пацієнтам з величиною E/e' у спокої < 13 у. о. проводили діастолічний стрес-тест з використанням велоергометра Siemens Sicard [6] з початковим навантаженням 30 Вт і подальшим його зростанням до 45 Вт, 60 Вт та 90 Вт кожні 3 хв, відповідно до індивідуальних можливостей пацієнта. При пробі з дозованим фізичним навантаженням (ДФН) кожні 2 хв контролювали АТ та ЕКГ за стандартною методикою. Тест зупиняли в разі появи будь-яких скарг у хворого, депресії сегмента ST ≥ 2 мм або підвищення АТ ≥ 200 мм рт. ст. Після досягнення пацієнтом субмаксимальної частоти серцевих скорочень (ЧСС) або припинення тесту з будь-якої іншої причини повторно визначали величину E/e' [6]. Стрес-тест вважали позитивним у разі збільшення E/e' > 13 у. о. і негативним при його значеннях від 9 до 13 у. о. включно [15].

За величиною Е, Е/А, Е/ e' у спокої, ІОЛП, ШТР за алгоритмом ASE/EACVI (2016) оцінювали ТНЛШ (рисунок) та наявність або відсутність ДД ЛШ за рекомендаціями ASE/EACVI (2016) [11].

За результатами обстеження пацієнтів розподілили на три групи: з нормальним (група 1), невизначеним (група 2), підвищеним (група 3) ТНЛШ. У кожній із трьох груп порівняли

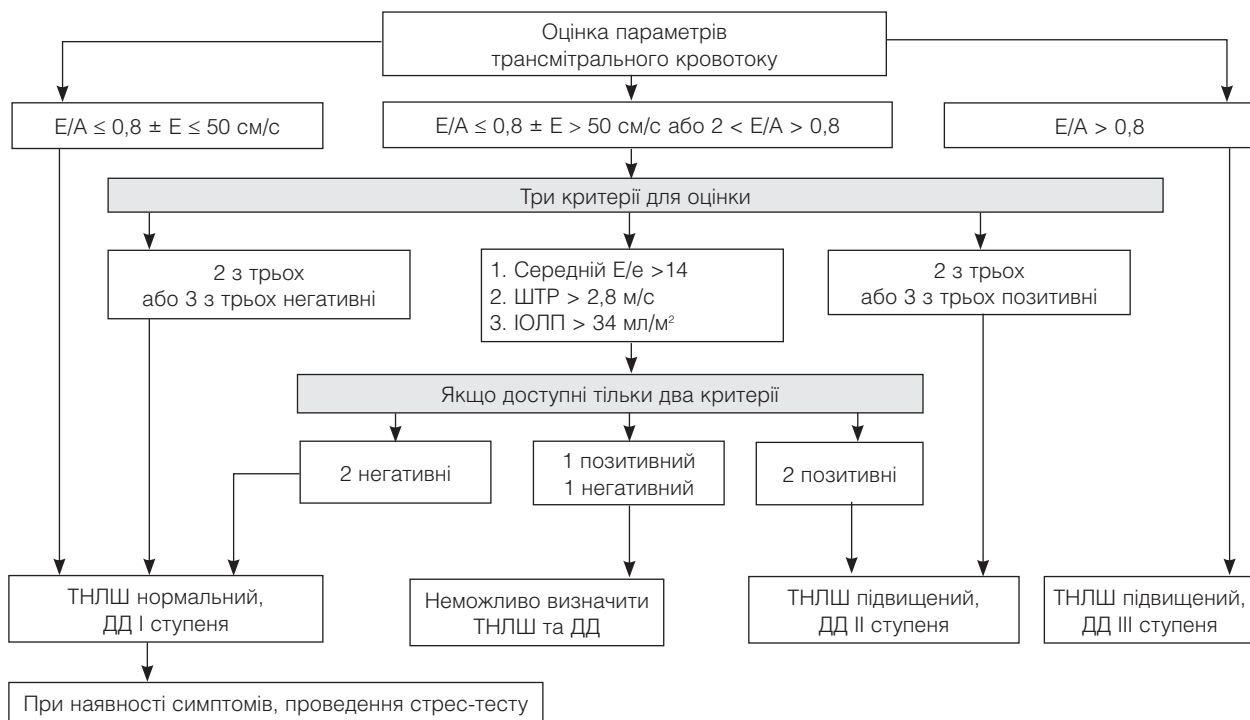


Рисунок. Алгоритм оцінки ТНЛШ ASE / EACVI (2016)

показники клінічного профілю, 6-хвилинної ходьби, структурно-функціонального стану серця, які були попередньо визначені, наявність чи відсутність підвищення E/e' при стрес-тесті та СНзФВ ЛШ за ЄТК 2016 р.

На час обстеження петльові діуретики приймали 34 (47,2 %), β -блокатори – 68 (94,4 %), інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ) – 54 (75 %), блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА) – 13 (18,0 %), блокатори Ca^{2+} каналів – 25 (34,7 %) пацієнтів.

Результати та обговорення

За результатами застосування алгоритму ASE/EACVI (2016) серед 72 обстежених пацієнтів без ФП нормальний ТНЛШ (група 1) визначений у 14 (19,4 %), а підвищений – у 42 (58,8 %) хворих (група 3). Визначити ТНЛШ не вдалося у 16 (22,2 %) пацієнтів (група 2), зокрема через неможливість оцінити регургітацію крові крізь трикуспідальний клапан.

Як видно з табл. 1, практично в усіх пацієнтів, не лише групи 3, а й групи 1 (з нормальним ТНЛШ) і групи 2 наявна структурна ознака підвищеного тиску в ЛП, а саме його дилатація (за величиною ЮЛП). Погіршення діастолічного розслаблення (в спокої) e' середнє < 9 см/с виявлено у 50 % пацієнтів групи 1, 81,3 % групи 2 і 100 % – групи 3. Водночас достовірне зростання ТНЛШ у спокої не встановлено у жодного

пацієнта групи 1 і 2, на відміну від 35 (83,3 %) пацієнтів групи 3.

Порівняльна клінічна характеристика пацієнтів трьох груп наведена в табл. 2. Як видно з її даних, середній вік хворих групи 3 був вищим порівняно з двома іншими ($p < 0,05$ та $p < 0,01$), при порівнянні з часткою пацієнтів старше 70 років ($p > 0,05$). Пацієнти всіх груп не відрізнялись за статтю, частотою ІМ в анамнезі, ожиріння, супутніх ЦД 2 типу, ХОЗЛ, ХХН, анемії. Однак тяжкість симптомів СН, відповідно до класифікації NYHA, в групі 3 була значно більшою ($p < 0,01$) за відсутності відмінностей між групами 1 та 2, що підтверджується результатами тесту з 6-хвилинною ходьбою (див. табл. 2).

Порівняльна оцінка середніх величин структурно-функціонального стану серця та рівня NT-проBNP у хворих трьох груп представлена в табл. 3. Як видно з її даних, хворі групи 1 і 2 не мали відмінностей за середніми величинами показників систолічної функції ЛШ і його ремоделювання, а також частотою ГЛШ (усі $p > 0,05$), тоді як у групі хворих з підвищенням ТНЛШ у спокої порожнина ЛШ, ТЗС, ІММЛШ були достовірно більшими, а ФВ ЛШ, ВТС – меншими ($p < 0,01$ та $p < 0,05$). Аналогічна закономірність спостерігалась при порівнянні ЮЛП, СТА, ДПШ та ШТР ($p < 0,01$, табл. 3).

Оцінка показників діастолічної функції свідчить про зменшення швидкості розслаблення e'

Таблиця 1. Наявність і частота діагностичних критеріїв підвищеного ТНЛШ та ДД ЛШ за алгоритмом ASE/EACVI (2016), і СНзФВ ЛШ за критеріями ЄТК (2016) у пацієнтів трьох груп

Показник	Група 1 (n = 14)	Група 2 (n = 16)	Група 3 (n = 42)
<i>Критерії ASE/EACVI, 2016 р.</i>			
E/A ≤ 0,8 + E ≤ 50 (n, %)	9 (64,2)	0**	0***
E/A ≤ 0,8 + E > 50 у. о. або E/A > 0,8 — < 2,0 у. о. (n, %)	5 (35,7)	16 (100)**	42 (100)**
E/A > 2 у. о. (n, %)	0	0	0
ЮЛП > 34 мл/м ² (n, %)	13 (92,8)	16 (100)	42 (100)
ШТР > 2,8 м/с (n, %)	1 (7,14)	Не визначався	42 (100)**
E/e' середній >13 у. о. (n, %)	0	0	35 (83,3)***
<i>Критерії ЄТК, 2016 р.</i>			
NT-proBNP > 125 пг/мл (n, %)	3 (21,4)	16 (100)**	42 (100)**
ІММЛШ ¹ г/м ² (n, %)	14 (100)	16 (100)	42 (100)
ЮЛП мл/м ² (n, %)	13 (92,8)	16 (100)	42 (100)
E' середнє < 9 см/с (n, %)	7 (50)	13 (81,3)*	42 (100)**
E' середнє < 9 см/с + E/e' >13 (n, %)	0	0	35 (83,3)***
<i>Стан діастолічної функції ЛШ за ASE/EACVI, 2016 р.</i>			
Незмінений (n, %)	7 (50)	3 (18,7)***	0***
Невизначений (n, %)	7 (50)	13 (81,3)*	0***
Порушений (n, %)	0	0	42 (100)***
Діагноз СН за критеріями ЄТК 2016 р.	3 (21,4)	13 (81,3)**	42 (100)**

Примітка. ІММЛШ¹ — індекс маси міокарда ЛШ; * p < 0,05; ** p < 0,01 при порівнянні з групою 1; # p < 0,05; *** p < 0,01 при порівнянні з групою 2.

Таблиця 2. Клінічна характеристика пацієнтів трьох груп і тесту фізичного навантаження за даними тесту 6-хвилинної ходьби

Показник	Група 1 (n = 14)	Група 2 (n = 16)	Група 3 (n = 42)
Вік, роки (M ± SD)	61,0 ± 10,2	62,5 ± 9,3	66,2 ± 10,1***
Вік > 70 років (n, %)	2 (14,2)	4 (26,6)	8 (18,6)
Чоловіки (n, %)	8 (57,1)	9 (60,0)	25 (58,1)
Жінки (n, %)	6 (42,8)	6 (40,0)	18 (41,8)
II ФК за NYHA (n, %)	14 (100)	16 (100)	12 (27,2)***
III ФК за NYHA (n, %)	0	0	32 (72,7)***
ІМ в анамнезі (n, %)	5 (35,7)	5 (53,3)	22 (51,1)
У тому числі Q-інфаркт міокарда ЛШ (n, %)	4 (28,5)	4 (25)	12 (28,5)
ІМТ ≥ 30 кг/м ² (n, %)	5 (35,7)	5 (31,2)	18 (42,8)
ЦД 2 типу (n, %)	3 (21,4)	7 (46,6)	16 (37,2)
ХОЗЛ (n, %)	3 (21,4)	5 (33,3)	12 (27,9)
ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м ² (n, %)	0	3 (20)	7 (16,2)
Анемія (n, %)	1 (7,1)	0	7 (16,2)
Дистанція за результатами тесту з 6-хвилинною ходьбою, м (M ± SD)	520,3 ± 50,2	458,3 ± 40,5**	338,3 ± 55,3***

Примітка. * p < 0,05; ** p < 0,01 при порівнянні з групою 1; # p < 0,05; *** p < 0,01 при порівнянні з групою 2.

у хворих групи 3 порівняно з групами 1 і 2, що асоціювалось зі збільшенням середніх величин показника E/e' у спокої (p < 0,01). Інтегральна оцінка стану діастолічної функції міокарда ЛШ за алгоритмом ASE/EACVI (2016) у пацієнтів групи 1 і 2 була практично неможливою через велику кількість невизначених результатів (50 і 81,3 % відповідно). Водночас у всіх пацієнтів з підвищеним ТНЛШ (група 3) встановлено ДД ЛШ.

За результатами проведення стрес-тесту у 37 хворих з E/e' у спокої < 13 у. о. (усі хворі

групи 1 і 3, 7 хворих групи 3) E/e' при фізичному навантаженні перевищив 13 у. о. у 5 (35,7 %) хворих групи 1, 10 (62,5 %) хворих групи 2 та 7 (16,6 %) хворих групи 3 (табл. 3).

За критеріями ЄТК (2016) [15] СНзФВ діагностували в усіх хворих групи 3, з підвищеним ТНЛШ за алгоритмом ASE/EACVI (2016), та в 13 (81,3 %) хворих групи 2, з невизначеним ТНЛШ. У хворих групи 1 з незміненим ТНЛШ, за критеріями ЄТК (2016), які враховують рівень NT-proBNP, діагноз СНзФВ слід було встановити 8 (57,1 %) хворим.

Таблиця 3. Порівняльна оцінка середніх величин структурно-функціонального стану серця та рівня NT-proBNP у хворих трьох груп

Показник	Група 1 (n = 14)	Група 2 (n = 16)	Група 3 (n = 42)
КДІ ЛШ, мл/м ² (M ± SD)	59,2 ± 4,5	61,1 ± 3,2	78,7 ± 4,6***
КСІ ЛШ, мл/м ² (M ± SD)	21,7 ± 4,3	24,4 ± 2,9	35,7 ± 3,1***
ТЗС ЛЖ, см (M ± SD)	1,20 ± 0,12	1,23 ± 0,52	1,29 ± 0,17**
ВТС у. о. (M ± SD)	0,44 ± 0,04	0,42 ± 0,07	0,41 ± 0,03**
Тип ремоделювання ЛШ (n, %):			
норма	0	0	0
концентрична гіпертрофія	14 (100)	14 (93,7)	25 (59,5)****
ексцентрична гіпертрофія	0	1 (6,3)	17 (40,4)****
ФВ ЛШ % (M ± SD)	60,3 ± 3,4	58,7 ± 4,2	54,2 ± 3,7**
ЮЛП мл/м ² (M ± SD)	35,1 ± 1,6	36,9 ± 1,8	43,3 ± 3,6****
ІММЛШ г/м ² (M ± SD)	129,5 ± 11,2	138,4 ± 9,2	150,8 ± 6,9**
СТЛА мм рт. ст. (M ± SD)	25,4 ± 3,6	27,6 ± 4,2	48,4 ± 8,3****
СТЛА > 35 мм рт. ст. (n, %)	0	0	26 (61,9)****
ДПШ см (M ± SD)	2,51 ± 0,14	2,67 ± 0,48	3,1 ± 0,31***
ШТР м/с (M ± SD)	2,77 ± 0,91	—	3,61 ± 0,72**
Е/А у.о. см/с (M ± SD)	0,75 ± 0,15	1,12 ± 0,32	1,64 ± 0,46**
Е/е' > 13 у. о. у спокої (M ± SD)	11,5 ± 0,7	12,3 ± 1,3	16,2 ± 1,5****
Е/е' > 13 у. о. при ФН (n, %)	5 (35,7)	10 (62,5)	7 (16,6 %)****
Е' середнє < 9 см/с (M ± SD)	8,59 ± 0,54	7,47 ± 0,45	5,8 ± 0,67****
NT-proBNP, пг/мл (M ± SD)	110,5 ± 64,2	410,5 ± 70,2**	874,6 ± 107,3****

Примітка. *p < 0,05; **p < 0,01 при порівнянні з групою 1.

Доцільність використання алгоритму неінвазивної оцінки ТНЛШ для діагностики СНзФВ ЛШ обумовлена значущістю для встановлення цього діагнозу підвищення КДТ ЛШ і, відповідно, тиску в лівому передсерді (ЛП) і легених капілярах, за даними безпосереднього вимірювання [13]. Для вирішення цього завдання ASE/EACVI у 2016 р. запропоновано спрощений, порівняно з попередніми (W.J. Paulus, 2007; S.F. Nagueh, 2009) [13, 10], алгоритм, який базується на визначенні ЮЛП і п'яти показників функціонального стану ЛШ за даними доплерівського ЕхоКГ-дослідження. Після опублікування зазначених рекомендацій у трьох дослідженнях було доведено надійність неінвазивної оцінки ТНЛШ у порівнянні з результатами безпосереднього вимірювання КДТ ЛШ [1, 3, 8].

Наскільки нам відомо, наше дослідження є однією з поодиноких спроб аналізу застосування алгоритму ASE/EACVI (2016) при визначенні ТНЛШ для оцінки стану хворих із симптомами СН у реальному житті. Наш досвід довів зручність цього алгоритму у використанні й узгодженість величин окремих показників ЕхоКГ, на яких заснована діагностика СНзФВ ЛШ.

Оцінювання ТНЛШ було можливим у 79 % обстежених нами хворих, тобто в кожному п'ятому випадку цей алгоритм не дозволив отримати чіткий висновок, що слід вважати недоліком, який обмежує його використання. За даними інших дослідників, частка таких невизначе-

них результатів була дещо нижчою і складала від 10 до 17 % [1, 3, 8].

Серед пацієнтів із СНзФВ ЛШ переважали особи з підвищеним ТНЛШ — 60 %, середнім віком близько 66 років (тобто старше за таких у групі 1), у яких тяжкість симптомів СН відповідає ІІ ФК за NYHA у більшості (72 %) випадків. Водночас, на відміну від результатів низки інших клінічних досліджень [1, 3, 8], серед таких пацієнтів у нашому переважали не жінки, а чоловіки (58 %). Як показали наші результати, у всіх пацієнтів групи з підвищеним ТНЛШ спостерігалась ДД міокарда ЛШ зі зменшенням швидкості розслаблення у 82 % випадків (за величиною е' середнього і Е/е' у спокої), що асоціювалось з різким збільшенням рівня NT-proBNP та кінцево-діастолічного міокардіального стресу у ЛШ унаслідок зростання КДТ. У зазначеній групі хворих рівень NT-proBNP перевищував 220 пг/мл, і СНзФВ ЛШ, за рекомендаціями ЄТК 2016 р., було діагностовано у 100 % випадків. Нормальний ТНЛШ за алгоритмом ASE/EACVI (2016) був визначений у 19 % обстежених нами пацієнтів, що підтвердило попередній діагноз СНзФВ ЛШ, незважаючи на наявність клінічних ознак СН у 100 %, дилатацію ЛП в 92 % і зменшення е' середнього в 50 % випадків. Окрім меншого порушення функціонального стану і дистанції 6-хвилинної ходьби, ця група хворих не відрізнялась від пацієнтів з вищим ТНЛШ за частотою коморбідностей.

Стан діастолічної функції ЛШ за алгоритмом ASE/EACVI у пацієнтів з ФВ ЛШ > 50 % [11]

був незмінений у 50 % і невизначений в іншій половині цих пацієнтів, що не дозволило виключити можливість ДД, яка зустрічається при ГЛШ і за відсутності СН [11].

У 79 % пацієнтів з нормальним ТНЛШ за діагностичними критеріями ЄТК (2016), котрі враховують рівень NT-proBNP, не було виявлено СНзФВ ЛШ. Суттєвим недоліком алгоритмів діагностики у пацієнтів із слабкими і помірними симптомами СН є оцінка ДД і ТНЛШ у спокої, без урахування їх змін лише під час ФН у разі початкової СН. Тому для симптоматичних пацієнтів з незміненим ТНЛШ у спокої низка авторів вважають за доцільне застосування так званого «діастолічного» стрес-тесту, а деякі з них дійшли висновку, що достатньо визначити під час нього лише один показник діастолічного наповнення — E/e' [4, 6, 7]. Скориставшись такою рекомендацією, ми провели стрес-тест усім пацієнтам з нормальним ТНЛШ за критеріями ASE/EACVI (2016), за результатами якого в 64 % було підтверджено попередні висновки, в той час як у 5 (36 %) пацієнтів E/e' при ФН перевищив 13 у. о. (у середньому $(14,8 \pm 0,2)$ у. о.). Слід зауважити, що в 3 із 5 випадків рівень NT-proBNP становив > 125 пг/мл, що свідчило на користь СНзФВ ЛШ за критеріями ЄТК (2016).

У 21 % наших пацієнтів, яким за алгоритмом ASE/EACVI (2016) неможливо було визначити ТНЛШ, переважно (81,3 %) встановлений діагноз СНзФВ ЛШ за критеріями ЄТК (2016). Водночас заслуговує на увагу те, що за тяжкістю симптомів і середніми величинами показників структурно-функціонального стану ЛШ, ЛП та величиною E/e' у спокої усі ці пацієнти суттєво не відрізнялись від пацієнтів з незміненим ТНЛШ (усі $p > 0,05$; див. табл. 1, 2). Крім того, отриманий нами пози-

тивний результат стрес-тесту в 67 % випадків узгоджувався з результатом діагностики СНзФВ ЛШ за критеріями ЄТК (2016).

Таким чином, при помірних симптомах СН та відсутності чітких ознак порушення діастолічного наповнення ЛШ у спокої, для підвищення надійності висновку про наявність або відсутність початкової СН у пацієнтів зі збереженою ФВ ЛШ доцільно додатково до визначення рівня NT-proBNP оцінювати ТНЛШ за алгоритмом ASE/EACVI (2016), а також величину E/e' при ФН.

Висновки

Підвищення ТНЛШ за даними його неінвазивної оцінки за алгоритмом ASE/EACVI (2016) встановлено у 60 % пацієнтів з АГ, симптомами СН, ГЛШ та ФВ ЛШ ≥ 50 %, в яких у 72,3 % випадків діагностовано СН ІІІ ФК за NYHA, а в 83,3 % — діагностичне значуще підвищення $E/e' > 13$ у. о. у спокої.

Нормальний ТНЛШ за даними його неінвазивної оцінки за алгоритмом ASE/EACVI (2016) встановлено у 19 % пацієнтів з АГ, симптомами СН, ГЛШ та ФВ ЛШ ≥ 50 %, в яких у 21 % випадків діагностовано СНзФВ ЛШ за критеріями ЄТК (2016), а у 36 % випадків — зростання величини $E/e' > 13$ у. о. при ФН.

У пацієнтів з АГ, симптомами СН, ГЛШ та ФВ ЛШ ≥ 50 % з невизначеними результатами оцінки ТНЛШ за алгоритмом ASE/EACVI (2016), частота якої склала 21 %, показники структурно-функціонального стану серця в спокої були порівнянними з такими у пацієнтів з нормальним ТНЛШ попри наявність СНзФВ ЛШ за критеріями ЄТК (2016) у 86,7 % та зростання величини $E/e' > 13$ у. о. при ФН у 67 % з них.

Конфлікт інтересів немає. Участь авторів: концепція і дизайн дослідження — К.М. Амосова; збір та обробка матеріалу — О.В. Василенко, Ю.В. Руденко, А.Б. Безродній, Г.В. Мостбауер, К.І. Черняєва, І.В. Прудкий, Ю.О. Сиченко, І.І. Горда, А.В. Саблін, Н.В. Мельніченко, Т.О. Ярема, Ю.М. Єрошкін, Н.А. Кононенко; статистичне опрацювання даних — О.В. Василенко; написання тексту — О.В. Василенко, К.М. Амосова.

Список літератури

- Andersen O.S., Smiseth O.A., Dokainish H. et al. Estimating left ventricular filling pressure by echocardiography // J. Am. Coll. Cardiol.— 2017.— Vol. 69 (15).— P. 1937—1948.
- ATs statement: guidelines for the six-minute walk test // Am. J. Respir. Crit. Care Med.— 2002.— Vol. 166 (1).— P. 111—117.
- Balaney B., Medvedofsky D., Mediratta A. et al. Invasive Validation of the Echocardiographic Assessment of Left Ventricular Filling Pressures Using the 2016 Diastolic Guidelines: Head-to-Head Comparison with the 2009 Guidelines // J. Am. Soc. Echocardiogr.— 2018.— Vol. 31 (1).— P. 79—88. doi:10.1016/j.echo.2017.09.002. Epub 2017 Oct 27.
- Borlaug B.A., Nishimura R.A., Sorajja P. et al. Exercise hemodynamics enhance diagnosis of early heart failure with preserved ejection fraction // Circ. Heart Fail.— 2010.— Vol. 3.— P. 588—595.
- Burgess M.I., Jenkins C., Sharman J.E., Marwick T.H. Diastolic stress echocardiography: hemodynamic validation and clinical significance of estimation of left ventricular filling pressure with exercise // J. Am. Coll. Cardiol.— 2006.— Vol. 47.— P. 1891—1900.
- Donal E., Lund L.H., Oger E Reynaud A. et al. Value of exercise echocardiography in heart failure with preserved ejection fraction: a substudy from the KaRen study // Eur. Heart. J. Cardiovasc. Imaging.— 2016.— Vol. 17.— P. 106—113.
- Ha J.W., Oh J.K., Pellikka P.A. et al. Diastolic stress echocardiography: a novel noninvasive diagnostic test for diastolic dysfunction using supine bicycle exercise Doppler echocardiography // J. Am. Soc. Echocardiogr.— 2005.— Vol. 18 (1).— P. 638.
- Lancellotti P., Galderisi M., Edvardsen T. et al. Echo-Doppler estimation of left ventricular filling pressure: results of the multicentre EACVI Euro-Filling study // Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.— 2017.— Vol. 18 (9).— P. 961—968. https://doi.org/10.1093/ehjci/ehj067.
- Maeder M.T., Karapanagiotidis S., Dewar E.M. et al. Accuracy of

- Doppler echocardiography to estimate key hemodynamic variables in subjects with normal left ventricular ejection fraction // *J. Card. Fail.*— 2011.— Vol. 17.— P. 405—412.
10. Nagueh S.F., Appleton C.P., Gillebert T.C. et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography // *J. Am. Soc. Echocardiogr.*— 2009.— Vol. 22 (2).— P. 107—133. doi:10.1016/j.echo.2008.11.023.
 11. Nagueh S.F., Smiseth O.A., Appleton C.P. et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.*— 2016.— Vol. 17 (12).— P. 1321—1360.
 12. Nagueh S.F. Non-invasive assessment of left ventricular filling pressure // *Eur. J. Heart Failure.*— 2018.— Vol. 20.— P. 38—48. doi: 10.1002/ejhf.971.
 13. Paulus W.J., Tschope C., Sanderson J.E. et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology // *Eur. Heart J.*— 2007.— Vol. 28 (20).— P. 2539—2550.
 14. Penicka M., Vanderheyden M., Bartunek J. Diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction: role of clinical Doppler echocardiography // *Heart.*— 2014.— Vol. 100 (1).— P. 68—76. doi: 10.1136/heartjnl-2011-301321.
 15. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure // *Eur. Heart J.* doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.
 16. Tan Y.T., Wenzelburger F., Lee E. et al. The pathophysiology of heart failure with normal ejection fraction: exercise echocardiography reveals complex abnormalities of both systolic and diastolic ventricular function involving torsion, untwist, and longitudinal motion // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 2009.— Vol. 54.— P. 36—46.
 17. Vestbo J., Hurd S.S., Agustí A.G. et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary // 2013.— Vol. 187 (4).— P. 347—365. doi: 10.1164/rccm.2012040596PP.

Е.Н. Амосова¹, О.В. Василенко¹, Ю.В. Руденко¹, А.Б. Безродный¹, Г.В. Мостбауэр¹, К.И. Черняева¹, И.В. Прудкий¹, Ю.О. Сыченко², И.И. Горда², А.В. Саблин², Н.В. Мельниченко², Т.О. Ярема², Ю.М. Ерошкин², Н.А. Кононенко²

¹ Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев

² Александровская клиническая больница г. Киева

Значимость неинвазивной оценки повышения давления наполнения левого желудочка у пациентов с артериальной гипертензией, гипертрофией левого желудочка, симптомами сердечной недостаточности и сохраненной фракцией выброса в реальной жизни

Цель работы — оценить давление наполнения левого желудочка (ДНЛЖ) как индикатора сердечной недостаточности (СН) у пациентов с артериальной гипертензией (АГ), симптомами и признаками СН, нормальной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) по алгоритму ASE/EACVI (2016), а также сопоставить полученные результаты с таковыми по алгоритму диагностики СН с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) ЛЖ по критериям ЕТК (2016) с учетом клинического профиля и изменениями структурно-функционального состояния сердца в покое и при физической нагрузке (ФН).

Материалы и методы. В исследовании привлекли 72 пациентов с АГ, клиническими симптомами СН, ФВ ЛЖ $\geq 50\%$, синусовым ритмом и признаками диастолической дисфункции (ДД) ЛЖ по данным эхокардиографического (ЭхоКГ) обследования, которым кроме стандартного клинического и лабораторного обследования определяли сывороточный уровень NT-проBNP методом ИФА, проводили ЭхоКГ-обследование, тест с 6-минутной ходьбой и, в случае $E/e' > 13$ у. е., диастолический стресс-тест. По результатам обследования определяли состояние диастолической функции ЛЖ и ДНЛЖ по рекомендациям ASE/EACVI (2016) и наличие СНсФВ ЛЖ по критериям ЕОК (2016).

Результаты и обсуждение. Среди 72 обследованных пациентов без ФП нормальное ДНЛЖ (группа 1) определялось у 14 (19,4%), а повышенное — у 42 (58,8%) больных (группа 3), не удалось определить у 16 (22,2%) пациентов (группа 2). Пациенты всех групп не отличались по полу, частоте ИМ в анамнезе, ожирения, сопутствующих СД 2 типа, ХОЗЛ, ХБП, анемии. Больные группы 1 и 2 не имели различий по средним величинам показателей систолической функции ЛЖ и его ремоделированию, частоте гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ) (все $p > 0,05$), в группе больных с повышением ДНЛЖ в покое полость ЛЖ, ТЗС, ИММЛЖ были достоверно больше, а ФВ ЛЖ, ВТС — меньше ($p < 0,01$ и $p < 0,05$). По результатам проведения стресс-теста у 37 больных с $E/e' > 13$ у. е. (все больные группы 1 и 3, 7 больных группы 3) E/e' при ФН превысил 13 у. е. у 5 (35,7%) больных группы 1, 10 (62,5%) больных группы 2 и 7 (16,6%) больных группы 3. По критериям ЕОК (2016) СНсФВ диагностировали у всех больных группы 3, с повышенным ДНЛЖ по алгоритму ASE/EACVI (2016), и у 13 (81,3%) больных группы 2 с неопределенным ДНЛЖ.

Выводы. Повышенное ДНЛЖ установлено у 60% пациентов с АГ, симптомами СН, ГЛЖ и ФВ ЛЖ $\geq 50\%$, у которых в 72,3% случаев диагностирована СН III ФК по NYHA, а в 83,3% — диагностически значимое повышение $E/e' > 13$ у. е. в покое. Нормальное ДНЛЖ установлено у 19%, из которых в 21% случаев диагностирована СНсФВ ЛЖ, а в 36% случаев повышение $E/e' > 13$ у. е. при ФН. У пациентов с неопределенными результатами оценки ДНЛЖ, частота которой составила 21%, показатели структурно-функционального состояния сердца в покое были сопоставимы с таковыми у пациентов с нормальным ДНЛЖ, несмотря на наличие СНсФВ ЛЖ у 86,7% и $E/e' > 13$ у. е. при ФН у 67% из них.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, фракция выброса левого желудочка, сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка, диастолическая дисфункция левого желудочка, давление наполнения левого желудочка.

K.M. Amosova¹, O.V. Vasylenko¹, Yu.V. Rudenko¹, A.B. Bezrodniy¹, G.V. Mostbayer¹,
K.I. Cherniaieva¹, I.V. Prydkiy¹, Yu.O. Sychenko², I.I. Gorda², A.V. Sablin², N.V. Melnichenko²,
T.O. Yarema², Yu.M. Yeroshkin², N.A. Kononenko²

¹O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

²Oleksandrivska Clinical Hospital, Kyiv

Significance of non-invasive assessment of the enhancing left ventricle filling pressure in patients with arterial hypertension, left ventricle hypertrophy, symptoms of heart failure and the preserved ejection fraction in real life

Objective – to estimate left ventricle filling pressure (LVFP), as indicator of heart failure (HF), in patients with arterial hypertension (AH), symptoms and signs of HF, preserved left ventricle (LV) ejection fraction (EF) according to the ASE/EACVI algorithm (2016) and compare the results with those according to the diagnostic algorithm heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) LV according to the criteria of ESC (2016), taking into account the clinical profile and changes in the structural and functional state of the heart at rest and after submaximal exercise testing (SET).

Materials and methods. The study involved 72 patients with AH, clinical symptoms of heart failure (HF) and LVEF $\geq 50\%$, sinus rhythm and signs of diastolic dysfunctions (DD) of the LV according to the echocardiogram data. In addition to the standard clinical and laboratory examination, the following assessments were performed: determination of the serum level of NT-proBNP by ELISA, echocardiography (Echo) examination, a test with a six-minute walk and in the case of E/e' at rest from 9 to 13, diastolic stress test were performed. According to the examination results LV diastolic function and LVFP were determined by recommendations ASE/EACVI (2016) and availability HFpEF according to ESC criteria (2016).

Results and discussion. Among 72 patients without AF, the normal LVFP (group 1) was determined in 14 (19.4 %) and increased – in 42 (58.8 %) patients (group 3) could not be determined LVFP 16 (22.2 %) patients (group 2). Patients of all groups did not differ in sex, frequency of MI in history, obesity, concomitant diabetes type 2, COPD, CKD, anemia. Patients of 1 and 2 groups did not differ in the mean values of LV systolic function and its remodeling and LVH frequency (all $p > 0.05$), in the group of patients with LVFP at rest, LV cavity, LVMI were significantly higher, and LVEF ($p < 0.01$). According to the results of the stress test in 37 patients with E/e' at rest < 13 (all patient's groups 1 and 3, and 7 patients of group 3), E/e' at SET increased more than 13 in 5 (35.7 %) patients of group 1, 10 (62.5 %) patients of group 2 and 7 (16.6 %) patients of group 3. According to the criteria of the ESC (2016) HFpEF diagnosed in all patients of group 3, with elevated LVFP by algorithm ASE/EACVI (2016), and the 13 (81.3 %) patients of group 2, with an indeterminate LVFP.

Conclusions. Elevated LVFP was found in 60 % of patients with AH, symptoms of HF, LVH, and LVEF $\geq 50\%$, in which 72.3 % of cases were diagnosed with NYHA III, and 83.3 % had a diagnostic significant increase $E/e' > 13$ at rest. Normal LVFP – in 19 %, in 21 % of cases, HFpEF was diagnosed and in 36 % of cases of growth $E/e' > 13$ with SET. In patients with indeterminate LVFP, whose frequency was 21 %, the parameters of the structural and functional state of the heart at rest were comparable to those in patients with normal LVFP despite the presence of HFpEF in 86.7 % and $E/e' > 13$ with SET in 67 % of them.

Key words: heart failure, left ventricular ejection fraction, heart failure with preserved ejection fraction, diastolic dysfunction left ventricle, left ventricular filling pressure.

Патогенетична роль дисбіозу товстої кишки у патогенезі взаємообтяження неалкогольної жирової хвороби печінки та хронічної хвороби нирок

Мета роботи — встановити ймовірний вплив стану мікробіома порожнинного вмісту товстої кишки (ПВТК) на ступінь стеатозу та фіброзу печінки у хворих на неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) із ожирінням залежно від наявності коморбідної хронічної хвороби нирок (ХХН) та її стадії.

Матеріали та методи. Обстежено 168 хворих на НАСГ віком від 42 до 55 років. Усі хворі були розподілені наступним чином. Групу 1 склали пацієнти із НАСГ та супутнім ожирінням I ступеня у кількості 68 осіб. Групу 2 склали хворі на НАСГ із ожирінням I ступеня та коморбідною ХХН I—III ступеня (хронічний пієлонефрит) у кількості 100 осіб. Обстежено 30 практично здорових осіб, які за віком та статтю статистично достовірно не відрізнялись від основної групи та групи порівняння. Мікробіоценоз ПВТК вивчали мікробіологічним методом шляхом засіву десятикратних розведень випорожнень на диференційно-діагностичні живильні середовища згідно з методичними рекомендаціями «Микробиологическая диагностика дисбактериозов» МОЗ УРСР (1986). Основними маркерами, що дозволили зробити висновки про дисбіотичні зміни, були: видова належність аеробів та анаеробів, кількісна характеристика (концентрація) та частота зростання висіяних колоній. Верифікацію ступеня тяжкості дисбіозу здійснювали на основі класифікації І.Б. Куваєвої, К.С. Ладодо (1991).

Результати та обговорення. Дослідження показало зміни стану мікробіома ПВТК за коморбідного перебігу НАСГ із ожирінням та ХХН I—III ступеня, який характеризується розвитком глибокого дисбіозу (II—III ступеня) із появою і переважанням патогенної мікрофлори, зростанням кількості умовно патогенних бактерій і дріжджових грибів роду *Candida*, достовірним дефіцитом представників нормальної мікробіоти: лактобактерій, біфідобактерій, бактероїдів. Ступінь дисбіозу мікробіома ПВТК корелює з вмістом у крові бактеріально-ендотоксину ($r = 0,86$; $p < 0,05$), зростає з підвищенням стадії ХХН, активності цитолізу гепатоцитів, інтенсивності ендотоксикозу, оксидативного та нітритивного стресу, ступеня стеатозу гепатоцитів та фіброзу печінкової тканини.

Висновки. Важливим компонентом патогенезу неалкогольного стеатогепатиту у хворих на ожиріння та ХХН є метаболічна інтоксикація, яка виникає внаслідок істотного порушення кількісного та якісного складу мікрофлори стану мікробіома ПВТК із розвитком глибокого дисбіозу (II—III ступеня).

Ключові слова:

неалкогольний стеатогепатит, хронічна хвороба нирок, мікробіом порожнинного вмісту товстої кишки, бактеріальний ендотоксин.

Сучасні досягнення в галузі внутрішньої медицини вказують на визначальну роль порушення кількісного та якісного складу мікробіома порожнинного вмісту товстої кишки (ПВТК) у розвитку метаболічних розладів (обміну жовчних кислот, вуглеводів, ліпідів, окисно-відновних реакцій), синдрому ендогенної інтоксикації, патогенезу ожиріння [13, 14, 18, 22], неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП), гострого та хронічного панкреатиту, первинного біліарного



**О.С. Хухліна,
А.А. Антонів**

ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет», Чернівці

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

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

58000, м. Чернівці,
вул. С. Наливайка, 4
Тел. (099) 232-18-61
E-mail: antonivalona@ukr.net

Стаття надійшла до редакції
2 серпня 2018 р.

холангіту, хронічного пієлонефриту тощо [2, 4, 8, 9, 11, 23]. Усе більше дослідників визнають, що мікробіом підвищує схильність до розвитку неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) і трансформації його у цироз печінки [4, 11, 12, 23, 24]. Оскільки ворітна система печінки отримує венозну кров переважно з товстої кишки, насамперед печінка піддається впливу мікроорганізмів і продуктів їх життєдіяльності [4, 15, 24]. При порушенні процесів травлення підвищується проникність кишкової стінки і можлива бактеріальна транслокація, здатна викликати хронічне запалення і фіброз печінкової тканини [9, 10]. Жовчні кислоти, які є важливими для життєдіяльності мікробіома, можуть напряду або через непрямі механізми модулювати його склад за допомогою активації елементів імунітету [5, 8, 16, 23].

Мікробіом товстої кишки на 99 % складається з анаеробних сапрофітів, які належать до чотирьох типів: грампозитивні *Firmicutes* і *Actinobacteria* та грамнегативні *Bacteroidetes* і *Proteobacteria* [7]. Вони забезпечують гомеостаз метаболічного каскаду, який виконує дезінтоксикаційну, енергетичну і пластичну функції [6, 7, 20]. Зміна нормального співвідношення мікробіоти знижує бар'єрну функцію епітелію кишки, сприяє розвитку ендотоксемії за рахунок продуктів життєдіяльності умовно-патогенних та патогенних штамів мікроорганізмів [4, 6, 10], і, як наслідок, посиленню навантаження на ферментні системи детоксикації печінки [1, 24]. За умов дисбіозу ПВТК цей процес є безперервним і тому складає істотну загрозу щодо формування системного ендотоксикозу і напруження системи детоксикації [1, 24].

Водночас, наявність дисбіозу ПВТК може чинити негативний вплив на сечовидільну систему і, зокрема, на перебіг хронічної хвороби нирок (ХХН) (хронічний пієлонефрит) у хворих на НАСГ, за якої контамінація патогенної мікрофлори у товстій кишці може стати джерелом ендогенного інфікування та запалення чашково-мискової системи і паренхіми нирок [2, 3, 14], а повторні курси антибактеріальних препаратів та уросептиків призводять до виникнення та прогресування дисбіозу товстої кишки і можуть чинити негативний гепатотоксичний вплив. Зазначені обставини свідчать про доцільність проведення досліджень у даному напрямку.

Мета роботи — встановити ймовірний вплив стану мікробіома ПВТК на ступінь стеатозу та фіброзу печінки у хворих на НАСГ із ожирінням залежно від наявності коморбідної ХХН та її стадії.

Матеріали та методи

Обстежено 168 хворих на НАСГ віком від 42 до 55 років. Усі обстежувані були розподілені

наступним чином. Групу 1 склали пацієнти із НАСГ та супутнім ожирінням I ступеня у кількості 68 осіб. Групу 2 склали хворі на НАСГ із ожирінням I ступеня та коморбідною ХХН I—III ступеня (хронічний пієлонефрит) у кількості 100 осіб. Обстежено 30 практично здорових осіб (ПЗО), які за віком та статтю статистично достовірно не відрізнялись від основної групи та групи порівняння. 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, аутоімунного чи медикаментозного генезу, як причини холестатичного чи цитолітичного синдромів, а також результатів ультрасонографічного обстеження. Діагностику та лікування ХХН здійснювали згідно з рекомендаціями клінічних настанов ДУ «Інститут нефрології НАМН України» (2012) [3]. У дослідження були включені хворі на ХХН I—III ступеня без нефротичного синдрому з 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 Рітиса, γ -глутамілтрансфераза, лужна фосфатаза), вмістом у крові білірубину; маркерів функціонального стану печінки (вміст у крові альбумінів, фракцій білірубину, 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 ультрасонографію (УСГ). З метою кількісної оцінки змін ехогенності печінки використали метод еходенситометрії з обчисленням гепаторенального індексу (ГРІ) (М. Webb та співавт., 2009) [19]. Для оцінки наявності та ступеня стеатозу гепатоцитів проводили біохімічний стеатотест, для оцінки стадії фіброзу печінки використовували фібротест (Т. Poynardt, Франція) [19] в умовах лабораторії Sinevo. Усім хворим проводили антропометрію з визначенням індексу маси тіла (ІМТ), обводу талії (ОТ), обводу стегон (ОС) та їх співвідношення: індексу талія/стегна (ІТС = ОТ/ОС). За ожиріння вважали ІМТ більше 30 кг/м². Інтенсивність ендотоксикозу вивчали за вмістом у крові середньомолекулярних пептидів (СМП) за методом Н.І. Габріелян, вмістом у крові стабільних метаболітів моноок-

сиду нітрогену (NO) (нітритів, нітратів) за методом L.C. Green та співавт., активністю аргінази крові за Л.М. Костюк, І.Ф. Мецишеном. Визначення вмісту ендотоксину в сироватці крові хворих здійснювали за допомогою ЛАЛ-тесту Toxin Sensor Chromatogenic LAL Endotoxin Assay Kit (CenScript, США).

Мікробіоценоз ПВТК вивчали мікробіологічним методом шляхом засіву десятикратних розведень випорожнень на диференційно-діагностичні живильні середовища згідно з методичними рекомендаціями «Мікробіологическая диагностика дисбактериозов» МОЗ УРСР (1986). Основними маркерами, що дозволили зробити висновки про дисбіотичні зміни, були: видова належність аеробів та анаеробів, кількісна характеристика (концентрація) та частота зростання висіяних колоній. Верифікацію ступеня тяжкості дисбіозу здійснювали на основі класифікації І.Б. Куваєвої, К.С. Ладодо (1991) [7].

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 (M) \pm стандартного відхилення (S). При непараметричному розподілі дані представлені у вигляді медіани (Me) як міри положення, верхнього (Q75) і нижнього квартилів (Q25) як 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 (МП χ^2) (log-likelihood), для порівняння пар дискретних величин використовувався розрахунок модифікації точного критерію Фішера (mid-p). Для прогнозування перебігу НАСГ та ХХН, визначення діагностичної

значущості показників використовували ROC-аналіз з 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

При проведенні клінічного аналізу було встановлено, що у хворих групи 2 частота симптомів кишкової диспепсії зростала в міру прогресування дисбіотичних зрушень у мікробіомі ПВТК та була більшою у порівнянні з аналогічними показниками у хворих групи 1. Так, розлади випорожнення з переважанням діареї у хворих групи 2 ми спостерігали у 47,0 % проти 26,5 % ($p < 0,05$) у групі 1; достовірно відрізнялись також частота здуття живота: у 73,0 % проти 35,3 % ($p < 0,05$) відповідно. Таку клінічну картину НАСГ із ХХН можна пояснити поглибленням дисбіозу ПВТК.

Аналіз анамнестичних даних вказує на те, що пацієнти з коморбідним перебігом НАСГ та ХХН за останні 3 роки мали не менше двох загострень хронічного пієлонефриту на рік і проводили повторні курси прийому антибактеріальних препаратів та уросептиків для його лікування і профілактики рецидивів. При цьому маркери ушкодження печінки та її функціональний стан контролю не підлягали. При порівнянні маркерів цитолізу у хворих на НАСГ із ХХН активність АсАТ була вищою (у 1,5 разу): ($1,2 \pm 0,09$) мкмоль/год \times л проти ($0,8 \pm 0,05$) у хворих на НАСГ без ХХН у межах статистичної достовірності ($p < 0,05$). Активність АлАТ у групі 2 теж перевищувала показник у групі 1 в 1,3 разу: ($1,4 \pm 0,06$) мкмоль/год \times л проти ($1,1 \pm 0,08$) $p < 0,05$) відповідно. Таким чином, обчислення коефіцієнта де Рігіса у групах порівняння вказує на наявність статистичної різниці з перевищенням у 1,2 разу у хворих групи 2 ($p < 0,05$). Інтенсивність синдрому холестазу, про яку свідчило підвищення активності ЛФ у 1,4 разу ($p < 0,05$) у хворих групи 2 проти 1,2 разу ($p < 0,05$) у хворих групи 1, вмісту у крові жовчних кислот, які перевищували показники у ПЗО відповідно у 2,2 проти 1,9 разу у групі 1 ($p < 0,05$), у хворих з коморбідністю НАСГ та ХХН теж була вища. Показник активності γ -глутамілтрансферази у хворих групи 2 істотно перевищував (у 1,2 разу) показник у хворих групи 1: відповідно ($7,23 \pm 0,15$) ммоль/год \times л проти ($6,14 \pm 0,12$) ммоль/год \times л ($p < 0,05$), що вказує не лише про холестаз у цієї категорії хворих, а й про вищий ступінь системного токсичного навантаження на печінку. Нами

Таблиця 1. Стан мікробіоценозу порожнини товстої кишки у хворих на неалкогольний стеатогепатит залежно від наявності ХХН (lg КУО/г; M ± m)

Мікроорганізми	ПЗО, n = 30	Група 1, n = 68	Група 2, n = 100
Біфідобактерії	9,8 ± 0,09	5,6 ± 0,10*	4,2 ± 0,05**
Бактероїди	9,4 ± 0,20	6,4 ± 0,17*	4,7 ± 0,12**
Лактобактерії	9,1 ± 0,10	4,5 ± 0,05*	3,1 ± 0,06**
Пептококи	5,3 ± 0,28	8,2 ± 0,09*	9,3 ± 0,10**
Клостридії сульфїтредукуючі	5,4 ± 0,48	7,9 ± 0,12*	9,1 ± 0,10**
Ешерихії (N)	3,5 ± 0,08	7,8 ± 0,04*	8,9 ± 0,08**
Стафілококи	0	7,4 ± 0,02*	8,6 ± 0,01**
Гриби роду <i>Candida</i>	0	6,3 ± 0,05*	8,7 ± 0,03**
Ентеробактер	0	7,6 ± 0,15*	8,5 ± 0,14**
Цитробактер	0	8,0 ± 0,03*	9,5 ± 0,05**
Серації	0	6,4 ± 0,04*	8,1 ± 0,05**
Гафнії	0	7,1 ± 0,06*	9,6 ± 0,05**
Превотели	0	6,2 ± 0,04*	7,8 ± 0,07**

Примітка. *Різниця достовірна у порівнянні з показником у ПЗО ($p < 0,05$); **різниця достовірна у порівнянні з показником у хворих групи 1 ($p < 0,05$).

був також встановлений вищий ступінь мезенхімально-запального синдрому у хворих на НАСГ групи 2: за рівнем гіпер- γ -глобулінемії (у 1,7 проти 1,4 разу перевищення нормативних показників відповідно ($p < 0,05$)), збільшення показника тимолової проби (у групі 1 — у 1,3 разу ($p < 0,05$), групі 2 — у 1,5 разу ($p < 0,05$)), а також зниження альбуміно-глобулінового коефіцієнта (у групі 1 — у 1,2 разу ($p < 0,05$), групі 2 — у 1,9 разу ($p < 0,05$)), що зумовлено також і коморбідною ХХН.

Дані мікробіологічного дослідження випорожнень свідчать про те, що основними ознаками дисбіозу в даній когорті хворих є виражене зменшення облігатних автохтонних мікроорганізмів: біфідобактерій, лактобактерій, бактероїдів (табл. 1) та збільшення частоти висівання умовно-патогенних та патогенних видів мікробних асоціацій — поява ешерихій з гемолітичними властивостями, патогенних штамів стафілокока, сульфїтредукуючих клостридій, грибів роду *Candida*. Зокрема, у хворих групи 1 кількість біфідобактерій була нижчою від показника у ПЗО у 1,8 разу ($p < 0,05$), а у хворих групи 2 — у 2,3 разу ($p < 0,05$) з наявністю міжгрупової різниці, що свідчить про те, що у хворих на НАСГ на тлі ХХН кількість представників автохтонної мікробіоти в 1,3 разу менша за показник у хворих на НАСГ. Подібні зміни спостерігались і щодо кількісних показників лактобактерій у групах хворих на НАСГ: у хворих групи 1 кількість лактобактерій була нижчою від показника у ПЗО у 2,0 разу ($p < 0,05$), а у хворих групи 2 — у 2,9 разу ($p < 0,05$) з наявністю міжгрупової різниці (див. табл. 1). У хворих на НАСГ групи 1 кількість бактероїдів була нижчою від показника у ПЗО у 1,5 разу ($p < 0,05$), а у хворих групи 2 —

у 2,0 разу ($p < 0,05$) з наявністю міжгрупової різниці.

Таким чином, мало місце достовірне зниження представників автохтонної мікробіоти із зростанням кількості коморбідних захворювань. Натомість кількість колоній умовно-патогенних бактерій та грибів у випорожненнях достовірно зростала за коморбідності із ХХН. Зокрема, кількість пептококів у хворих групи 1 була вищою від показника у ПЗО у 1,5 разу ($p < 0,05$), а у хворих групи 2 — у 1,8 разу ($p < 0,05$) з наявністю міжгрупової різниці (див. табл. 1). Істотно зростала також у порівнянні з ПЗО кількість сульфїдредукуючих клостридій, представника гнилісної мікробіоти: у групі 1 — у 1,5 разу ($p < 0,05$), а у хворих групи 2 — у 1,7 разу ($p < 0,05$) з наявністю міжгрупової різниці, що пояснює прояви метеоризму та послаблення випорожнення у хворих на НАСГ.

Важливим також, на нашу думку, був аналіз показника співвідношення представника автохтонної мікробіоти товстої кишки, зокрема біфідобактерій, та представника умовно-патогенної флори — клостридій (Б/К) залежно від коморбідності з ХХН. Так, середнє значення коефіцієнта Б/К у ПЗО склало 1,81, у хворих групи 1 — 0,71, а у хворих групи 2 — 0,46 ($p < 0,05$).

Окрім того, встановлено, що у хворих на НАСГ зі зростанням стадії ХХН підвищувався ступінь порушення мікроекології ПВТК (табл. 2), що пояснюється сильним взаємозв'язком між ступенем ендотоксикозу та розладом процесів обміну на тлі порушення мікроекології ПВТК.

Так, максимальна кількість хворих на НАСГ із ХХН I ступеня мали дисбіоз I ступеня (42,5%), який у хворих із II та III ступенем ХХН зустрічався відповідно у 1,7 та 5,9 разу рідше

($p < 0,05$). Максимальна кількість хворих на НАСГ із ХХН II ступеня мали дисбіоз II ступеня (40,6 %), який у хворих із I та III ступенем ХХН зустрічався на 8,6 та 12,9 % рідше ($p > 0,05$). Водночас, максимальна кількість хворих на НАСГ із ХХН III ступеня мали дисбіоз ПВТК III ступеня (57,1 %), який у хворих із I та II ступенем ХХН зустрічався відповідно у 2,9 та 1,7 разу рідше ($p < 0,05$).

Ступінь дисбіозу ПВТК за показником коефіцієнта Б/К у хворих з поєднаним перебігом ожиріння, НАСГ та ХХН середньої сили та у сильній взаємозалежності корелює з вмістом у крові бактеріального ендотоксину ($r = -0,86$; $p < 0,05$), із ІМТ ($r = -0,51$; $p < 0,05$), ступенем інсулінорезистентності (НОМА ІR, $r = -0,63$; $p < 0,05$), цитолізу гепатоцитів (АСТ, $r = -0,56$; $p < 0,05$), ендотоксикозу (СМП, $r = -0,67$; $p < 0,05$; аргіназа, $r = 0,68$; $p < 0,05$), оксидативного (МА, $r = -0,74$; $p < 0,05$) та нітрозитивного стресу (нітри/нітрати, $r = -0,62$; $p < 0,05$), вмістом у крові H_2S ($r = 0,75$; $p < 0,05$), ступенем стеатозу (за даними стеатотесту $r = -0,68$; $p < 0,05$), стадією фіброзу печінки (індексом фіброзу за даними фібротесту $r = -0,53$; $p < 0,05$), ШКФ ($r = -0,78$; $p < 0,05$).

Висновки

1. Важливим компонентом патогенезу неалкогольного стеатогепатиту у хворих на ожиріння та ХХН є метаболічна інтоксикація, яка виникає внаслідок істотного порушення кількісного та якісного складу мікрофлори ПВТК із розвитком глибокого дисбіозу (II–III ступеня), який харак-

Таблиця 2. Ступінь дисбіозу товстої кишки у хворих на неалкогольний стеатогепатит залежно від стадії ХХН (%)

Ступінь дисбіозу/ХХН	I ступінь ХХН (n = 40)	II ступінь ХХН (n = 32)	III ступінь ХХН (n = 28)
I	42,5	25,0	7,2
II	37,5	40,6	35,7
III	20,0	34,4	57,1

Примітка. Дані представлені як відсоток від числа хворих.

теризується появою і переважанням патогенної амонієгенної, гнилісної мікрофлори, зростанням кількості умовно-патогенних бактерій і дріжджових грибів роду *Candida*, достовірним дефіцитом представників нормальної мікробіоти: лактобактерій, біфідобактерій та бактероїдів. Індекс дисбіозу порожнинного вмісту товстої кишки у сильній взаємозалежності корелює з вмістом у крові ліпополісахариду кишкової мікрофлори ($r = -0,86$; $p < 0,05$).

2. Ступінь дисбіозу товстої кишки у хворих із поєднаним перебігом НАСГ, ожиріння та ХХН зростає з підвищенням стадії ХХН, ступеня ожиріння (ІМТ), активності цитолізу гепатоцитів (АлАТ), ендотоксикозу (СМП, аргіназа), оксидативного (МА) та нітрозитивного стресу (нітри/нітрати), взаємопов'язаний із ступенем стеатозу гепатоцитів та фіброзу печінкової тканини.

Перспективи подальших досліджень у цьому напрямку полягають у розробці способів профілактики та корекції встановлених змін мікробіоти порожнинного вмісту товстої кишки у хворих на неалкогольний стеатогепатит із коморбідними ожирінням та ХХН.

Конфлікт інтересів немає. Участь авторів: концепція і дизайн, збір та обробка матеріалу, написання і редагування статті — О.С. Хухліна, А.А. Антонів.

Список літератури

1. Бабанин А.А., Захарова А.Н., ТОВАЖНЯНСКАЯ Е.Л. и др. Биохимические маркеры оксидантного стресса при эндотоксическом поражении печени // Экспер. і клін. медицина.— 2012.— № 1 (54).— С. 44—47.
2. Катеренчук І.П., Ярмола Т.І. Корекція кишкового дисбіозу як складова антигомтоксичної терапії у комплексному лікуванні хворих на хронічну хворобу нирок — пієлонефрит // Укр. тер. журн.— 2007.— № 3.— С. 81—85.
3. Колесник М.О., Голубчиков М.В., Сайдакова Н.О. та ін. Класифікація хвороб сечової системи та ведення регіональних та національного реєстрів хворих із хронічною хворобою нирок: Метод. рекомендації МОЗ України, АМН України, Укр. центр наукової мед. інформації і патентно-ліцензійної роботи.— К., 2006.— 24 с.
4. Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А., Нилова Т.В., Черкашова Е.А. Роль метаболитов кишечной микрофлоры в диагностике неалкогольной жировой болезни печени // Экспер. и клин. гастроэнтерология.— 2012.— № 11.— С. 124—132.
5. Титов В.Н., Дугин С.Ф. Синдром транслокации, липополисахариды бактерий, нарушение биологических реакций воспаления и артериального давления // Клини. лаб. диагностика.— 2010.— № 4.— С. 21—37.
6. Ткаченко Е.И., Суворова А.Н. Дисбиоз кишечника. Руководство по диагностике и лечению.— СПб: СпецЛит, 2007.— 238 с.
7. Фадеенко Г.Д., Богун Л.В. Дисбиоз кишечника в практике врача-интерниста // Сучасна гастроентерологія.— 2013.— № 1 (69).— С. 89—96.
8. Хомяк І.В., Ротар О.В., Петровський Г.Г. та ін. Ендотоксикоза агресія при синдромі ентєральної недостатності у хворих на гострий некротичний панкреатит // Хірургія України.— 2016.— № 2.— С. 51—55.
9. Хомяк І.В., Ротар В.І., Ротар О.В. та ін. Роль біологічних маркерів у діагностиці гнійно-септичних ускладнень гострого некротичного панкреатиту // Клінічна хірургія.— 2016.— № 10 (891).— С. 31—33.
10. Хухліна О.С., Корнійчук І.Ю., Білецька О.В. Стан мікробіоценозу порожнини товстої кишки у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки із супутнім ожирінням. Методи фармакологічної корекції // Кліні. та експер. пат.— 2012.— № 11 (1).— С. 158—162.
11. Хухліна О.С., Корнійчук І.Ю., Мандрик О.Є. Неалкогольна жирова хвороба печінки, метаболічний синдром і синдром надмірного бактеріального росту: клінічні особливості перебігу, патогенетичні механізми взаємообтяження та підходи до лікування: Монографія.— Чернівці, 2013.— 245 с.
12. Bakker G.J., Zhao J., Herrema H., Nieuwdorp M. Gut microbiota

- and energy expenditure in health and obesity // J. Clin. Gastroenterol.— 2015.— Vol. 49 (Suppl. 1).— P. 13—19.
13. Cairnion M., Guinane C.M., Cotter P.D. Role of the gut microbiota in health and chronic gastrointestinal disease: understanding a hidden metabolic organ // Ther. Adv. Gastroenterol.— 2013.— Vol. 6.— P. 295—308.
 14. Chassaing B., Gewirtz A.T. Has provoking microbiota aggression driven the obesity epidemic? // Bioessays.— 2016.— Vol. 38 (2).— P. 122—128.
 15. Dorofeyev A., Koliada A., Syzenko G. et al. Association between body mass index and Firmicutes / Bacteroidetes ratio in an adult Ukrainian population // BMC Microbiology.— 2017.— Vol. 17 (120).— P. 1—6.
 16. Festi D., Schiumerini R., Eusebi L.H., Marasco G., Taddia M., Colecchia A. Gut microbiota and metabolic syndrome // World J. Gastroenterol.— 2014.— Vol. 20.— P. 16079—16094.
 17. Gérard P. Gut microbiota and obesity // Cell Mol. Life Sci.— 2016.— Vol. 73.— P. 147—162.
 18. Kwo P.Y., Cohen M.S., Lim J.K. ACG Practice Guideline: Evaluation of Abnormal Liver Chemistries // Am. J. Gastroenterol. advance online publication.— 2016.— Vol. 20.— P. 1—18. doi: 10.1038/ajg.2016.51.
 19. Mathur R., Barlow G.M. Obesity and the microbiome // Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.— 2015.— Vol. 9.— P. 1087—1099.
 20. Million M., Angelakis E., Maraninchi M. et al. Correlation between body mass index and gut concentrations of *Lactobacillus reuteri*, *Bifidobacterium animalis*, *Methanobrevibacter smithii* and *Escherichia coli* // Int. J. Obes.— 2013.— Vol. 37.— P. 1460—1466.
 21. Rial S.A., Karelis A.D., Bergeron K.F., Mounier C. Gut microbiota and metabolic health: the potential beneficial effects of a medium chain triglyceride diet in obese individuals // Nutrients.— 2016.— Vol. 8.— P. 281.
 22. Tang R., Wei Y., Li Y. et al. Gut microbial profile is altered in primary biliary cholangitis and partially restored after UDCA therapy // Gut.— 2018.— Vol. 67 (3).— P. 534—541.
 23. Vernon G., Baranova A., Younossi Z.M. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults // Aliment. Pharmacol. Ther.— 2011.— Vol. 34.— P. 274—285.
 24. 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.

А.С. Хухлина, А.А. Антонив

ВГУЗ «Буковинский государственный медицинский университет», Черновцы

Патогенетическая роль дисбиоза толстой кишки в патогенезе взаимного отягощения неалкогольной жировой болезни печени и хронической болезни почек

Цель работы — установить возможное влияние состояния микробиома полости содержимого толстой кишки (ПСТК) на степень стеатоза и фиброза печени у больных неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) с ожирением в зависимости от наличия коморбидной хронической болезни почек (ХБП) и ее стадии.

Материалы и методы. Обследованы 168 больных НАСГ в возрасте от 42 до 55 лет. Все больные были распределены следующим образом. Группу 1 составили пациенты с НАСГ и сопутствующим ожирением I степени в количестве 68 человек. Группу 2 составили больные НАСГ с ожирением I степени и коморбидной ХБП I—III степени (хронический пиелонефрит) в количестве 100 человек. Обследованы 30 практически здоровых лиц, которые по возрасту и полу статистически достоверно не отличались от основной группы и группы сравнения. Микробиоценоз ПСТК изучали микробиологическим методом путем посева десятикратно разведенного стула на дифференциально-диагностические питательные среды в соответствии с методическими рекомендациями «Микробиологическая диагностика дисбактериозов» МЗ УССР (1986). Основными маркерами, которые позволили сделать выводы о дисбиотических изменениях, были: видовая принадлежность аэробных и анаэробов, количественная характеристика (концентрация) и частота роста высевных колоний. Верификацию степени тяжести дисбиоза осуществляли на основе классификации И.Б. Куваевой, К.С. Ладодо (1991).

Результаты и обсуждение. Исследование показало изменения состояния микробиома ПСТК при коморбидном течении НАСГ с ожирением и ХБП I—III степени, который характеризуется развитием глубокого дисбиоза (II—III степени) с возникновением и преобладанием патогенной микрофлоры, увеличением количества условно-патогенных бактерий и дрожжевых грибов рода *Candida*, возможным дефицитом представителей нормальной микробиоты: лактобактерий, бифидобактерий, бактериоидов. Степень дисбиоза ПСТК коррелирует с содержанием в крови бактериального эндотоксина ($r = 0,86$; $p < 0,05$), возрастает с увеличением стадии ХБП, активности цитолиза гепатоцитов, интенсивности эндотоксикоза, оксидативного и нитрозитивного стресса, степени стеатоза гепатоцитов и фиброза печеночной ткани.

Выводы. Важным компонентом патогенеза неалкогольного стеатогепатита у больных с ожирением и ХБП является метаболическая интоксикация, возникающая вследствие существенного нарушения количественного и качественного состава микрофлоры ПСТК с развитием глубокого дисбиоза (II—III степени).

Ключевые слова: неалкогольный стеатогепатит, хроническая болезнь почек, микробиом полости содержимого толстой кишки, бактериальный эндотоксин.

O.S. Khukhlina, A.A. Antoniv

SHEE of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi

The pathogenetic role of large intestine dysbiosis in the pathogenesis of the mutually burdened non-alcoholic fatty liver disease and chronic kidney disease

Objective — to establish the probable influence of the microbial state of the colon cavity (MSCC) content on the degree of steatosis and liver fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis (NASH) with obesity, depending on the presence of comorbid chronic kidney disease (CKD) and its stages.

Materials and methods. The study involved 168 patients with NASH, aged 42 to 55 years examined. All patients were allocated to the following groups: Group 1 consisted of 68 patients with NASH with concomitant obesity of 1st degree, Group 2 consisted of 100 patients with NASH with obesity of 1st degree and a comorbid CKD I–III stages (chronic pyelonephritis). The control groups consisted of 30 practically healthy persons (PHPs), which by age and sex were not statistically significantly different from the main group and the comparison group. Microbiocenosis of MSCC was investigated with microbiological method by sowing ten-fold dilutions of feces on differential-diagnostic nutrient media in accordance with the methodological recommendations «Microbiological diagnosis of dysbiosis» of the Ministry of Health of the USSR (1986). The main markers allowed to make conclusions about dysbiotic changes were: the type of belonging of aerobes and anaerobes, quantitative characteristic (concentration) and the frequency of growth of sown colonies. Verification of the severity of dysbiosis was carried out on the basis of the classification of I.B. Kuvaev, K.S. Ladodo (1991).

Results and discussion. The study revealed changes in the microbial state of the colon cavity (MSCC) content during the comorbid course of NASH with obesity and CKD I–III stages, characterized by the development of deep dysbiosis (II–III stages). With the appearance and prevalence of pathogenic microflora, an increase in the number of opportunistic bacteria and yeast fungi of the genus *Candida*, a probable deficiency of representatives of normal microbiota: lactobacilli, bifidobacteria, bacteroids. The degree of dysbiosis of MSCC correlates with the content of increases with the growth of the CKD stage, the activity of cytolysis of hepatocytes, endotoxemia, oxidative and nitrosative stress, degree of hepatocyte steatosis and hepatic tissue fibrosis.

Conclusions. An important component of the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis in obese patients and CKD is metabolic intoxication, which arises as a result of a significant violation of the quantitative and qualitative composition of the microflora of MSCC with the development of deep dysbiosis (II–III stages). The degree of dysbiosis of the colon in patients with a combined course of NASH, obesity and CKD increases with the growth of the CKD stage, the degree of obesity, the activity of cytolysis of hepatocytes, endotoxemia, oxidative and nitrosative stress, interconnected with the degree of hepatocyte steatosis and hepatic tissue fibrosis.

Key words: non-alcoholic steatohepatitis, chronic kidney disease, microbial cavity of the colon, bacterial endotoxin.

УДК 616.155.392:616.36-056.52

ISSN 1605-7295 (Print)

ISSN 2522-1175 (Online)

Надмірна маса тіла й ожиріння як важливі фактори ризику цитостатик-індукованих уражень печінки у хворих на гострі лейкемії

Мета роботи — визначити роль надмірної маси тіла й ожиріння у формуванні гепатотоксичних реакцій у хворих на гострі лейкемії (ГЛ).

Матеріали та методи. Обстежено 58 пацієнтів з уперше встановленим діагнозом ГЛ. Вік пацієнтів склав 22–63 роки, співвідношення жінок і чоловіків — 26 (44,8 %) і 32 (55,2 %) відповідно. Розподіл пацієнтів на групи проводили відповідно до результатів визначення індексу маси тіла: перша група (n = 30) — хворі на ГЛ з нормальною вагою; друга група (n = 28) — хворі на ГЛ з надмірною масою тіла й ожирінням. Обстеження пацієнтів проводили тричі: перед початком хіміотерапії, на 28-й і 56-й день. Визначали показники активності аланінової (АЛТ) і аспарагінової (АСТ) амінотрансферази, γ -глутамілтранспептидази (ГГТП), лужної фосфатази (ЛФ), загального білірубіну (ЗБ) у сироватці крові. Визначення ступеня тяжкості гепатотоксичних реакцій проводили відповідно до критеріїв Національного інституту раку (NCI).

Результати та обговорення. На 56-й день лікування в першій групі хворих на ГЛ з нормальною вагою виявлено тенденцією до зростання в сироватці крові активності АЛТ у 1,8 разу, АСТ — у 1,3 разу, ЛФ — у 1,6 разу, ГГТП — у 1,9 разу порівняно з первинним обстеженням ($p > 0,05$) та збереження рівня ЗБ у сироватці крові у межах нормальних значень. У другій групі хворих з надмірною масою тіла й ожирінням зареєстровано достовірне зростання активності АЛТ в 2,6 разу, АСТ — у 2,5 разу, ГГТП — у 2,6 разу, ЛФ — у 3,7 разу, а також збільшення рівня ЗБ у сироватці крові у 3,6 разу порівняно з первинним обстеженням. Крім того, гепатотоксичні реакції зафіксовані у 7 (23,3 %) хворих першої групи і у 19 (67,8 %) — другої. У хворих першої групи гепатотоксичність не перевищувала I ступінь, у 8 (28,6 %) хворих другої групи гепатотоксичність відповідала I ступеню і у 11 (39,3 %) пацієнтів — II ступеню.

Висновки. Надмірна маса тіла й ожиріння є суттєвими факторами ризику розвитку гепатотоксичних реакцій у динаміці ХТ гострих лейкемій.

Ключові слова:

гепатотоксичні реакції, хіміотерапія, гострі лейкемії, надмірна маса тіла, ожиріння.

Протягом останніх десятиліть досягнуто значних успіхів у лікуванні хворих на гострі лейкемії (ГЛ), що дозволило принципово змінити частоту досягнення клініко-гематологічних ремісій, зменшити ризик виникнення ранніх і пізніх рецидивів, вплинути на показники виживаності пацієнтів [4, 15, 16]. Проте, гепатотоксичність все ще залишається вагомою проблемою проведення хіміотерапії (ХТ), що обумовлено низкою факторів [3, 5, 6, 15, 16]. По-перше, первинно в дебюті ГЛ клітини печінки є спровокованими на тлі складних патогенетичних механізмів активного онкогематологічного захворювання, що значно ускладнює діагностику медикаментозно-індукованого ураження [6, 8]. Наприклад, зростання активності трансаміназ у сироватці крові пацієнтів у процесі введення цитостатиків може бути пов'язано



**I.M. Скрипник,
Г.С. Маслова**

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», Полтава

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Скрипник Ігор Миколайович
д. мед. н., проф., проректор з науково-педагогічної роботи та післядипломної освіти, кафедра внутрішньої медицини № 1

36011, м. Полтава, вул. Шевченка, 23
E-mail: inskrypnyk@gmail.com

Стаття надійшла до редакції
19 липня 2018 р.

здебільшого з розпадом бластних клітин, які інфільтрували тканини печінки, ніж із безпосередньо токсичним впливом конкретного препарату. По-друге, у лікуванні ГЛ застосовують програмне лікування, що включає комбінацію цитостатиків з чітким зазначенням дози і режимів введення кожного конкретного препарату, тобто завжди дуже важливо визначити, який саме засіб викликав порушення показників функціонального стану печінки [1, 2]. По-третє, під час лікування даної категорії пацієнтів завжди активно застосовують супровідну терапію, що включає препарати, кожен з яких окремо володіє власним гепатотоксичним потенціалом [8, 12]. Такий негативний фактор ризику виникнення уражень печінки, як поліпрагмазія, буде присутнім у 100 % випадків лікування хворих на ГЛ незалежно від варіанта онкогематологічного захворювання, обраної схеми програмної ХТ [4, 14]. Отже, важливим завданням лікаря, який проводить цитостатичну терапію, є оцінка факторів ризику, які залежать безпосередньо від пацієнта, а саме вік, стать, наявність супутніх захворювань [1, 7, 10]. Відомо, що медикаментозні ураження печінки частіше виникають у пацієнтів старше 60 років і в осіб жіночої статі. Зростання ризику виникнення гепатотоксичних реакцій з віком пов'язано зі зменшенням маси функціонуючих гепатоцитів, порушенням печінкового кровотоку, зниженням ферментативної активності як I, так і II фази біотрансформації препаратів, що обов'язково враховується під час розрахунку дози цитостатичних засобів [1, 7].

На нашу думку, особливе значення має вплив надмірної маси тіла й ожиріння на частоту та характер гепатотоксичних реакцій у динаміці ХТ. Відомо, що ожиріння, і особливо абдомінальна його форма, створює передумови для формування стеатозу печінки як першого удару в патогенезі неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) [9, 10, 13]. Первинна діагностика останньої у дебюті ГЛ досить ускладнена, оскільки зміни показників функціонального стану печінки у даної категорії пацієнтів не можуть бути трактовані однозначно. У свою чергу, стеатоз і стеатогепатит є доведеними факторами ризику виникнення гепатотоксичних реакцій як облігатного, так і факультативного типу [7, 9, 10, 13].

Для препаратів цитостатичного ряду характерно поєднання прямого і непрямого токсичного впливів. Пряма або облігатна гепатотоксична дія зумовлена основним механізмом дії препарату, тобто певний препарат у визначеній дозі виявляє безпосередній ушкоджуючий вплив на тканини печінки. Для даного типу гепатотоксичних реакцій характерна чітка залежність ризику її виник-

нення від дози, прогнозованість і наявність можливості відтворення токсичного ефекту в експерименті. Непряма гепатотоксична дія полягає в індивідуальній чутливості до конкретного препарату і характеризується утворенням токсичних метаболітів у реакціях I і II фази метаболізму препаратів, тобто з індивідуальними особливостями активності ферментативних систем або з реакціями гіперчутливості до конкретного препарату [7]. Ожиріння і НАЖХП створюють тло для формування гепатотоксичних реакцій у хворих на ГЛ. Ураження печінки на тлі ХТ у спровокованих пацієнтів можна пояснити різними патогенетичними механізмами, а саме прогресуванням стеатозу, індукцією оксидативного стресу, стимуляцією продукції прозапальних цитокінів [9]. Дослідження останніх десятиліть присвячені ролі ферментів цитохрому P450 у зростанні ризику гепатотоксичних реакцій. Показано, що в осіб з ожирінням має місце збільшення активності цитохромів CYP2A2, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1, що призводить до зростання ризику утворення токсичних метаболітів у реакціях I фази біотрансформації, які індукують вільнорадикальне окиснення, викликають тяжку мітохондріальну дисфункцію та цитоліз [10, 13]. В осіб з ожирінням також має місце зниження рівня глутатіону, що призводить до пригнічення процесів інактивації токсичних метаболітів, утворених в результаті I фази біотрансформації [13]. Отже, зростання активності ферментів системи цитохрому P450 і зменшення функціональних можливостей ферментів II фази біотрансформації ксенобіотиків створює в осіб з ожирінням високий ризик гепатотоксичних реакцій, які у низці випадків можуть протікати у вигляді гострого гепатиту. Незважаючи на те, що проблемі медикаментозних уражень печінки приділяється достатньо уваги, існують лише поодинокі дослідження, присвячені вирішенню даної проблеми у пацієнтів онкогематологічного профілю. Вивчення предикторів розвитку цитостатик-індукованих уражень печінки у хворих на ГЛ може сприяти ефективному їх прогнозуванню та профілактиці.

Мета роботи — визначити роль надмірної маси тіла й ожиріння у формуванні гепатотоксичних реакцій у хворих на ГЛ.

Матеріали та методи

Обстежено 58 пацієнтів з уперше встановленим діагнозом ГЛ, що перебували на лікуванні на базі гематологічного відділення Полтавської обласної клінічної лікарні імені М.В. Скліфосовського, з яких 39 хворих на гостру мієлоїдну лейкемію (ГМЛ) і 17 хворих на гостру лімфоїдну

Таблиця. Динаміка показників функціонального стану печінки у хворих на ГЛ у динаміці індукції ремісії з урахуванням фактора ожиріння

Група	Е	АЛТ, Од/л	АСТ, Од/л	ГГТП, Од/л	ЗБ, мкмоль/л	ЛФ, Од/л
ПЗ (n = 22)	1	21,6 ± 6,1	19,3 ± 7,6	34,3 ± 11,1	12,4 ± 4,1	62,4 ± 19,4
	2	26,8 ± 9,3	22,4 ± 8,9	37,8 ± 12,4	14,1 ± 3,9	66,6 ± 22,4
I (n = 30)	2	40,1 ± 16,2	26,8 ± 14,6	48,6 ± 16,5	15,9 ± 3,5	93,2 ± 20,6
	3	48,8 ± 18,5	29,6 ± 17,1	71,8 ± 24,2	14,9 ± 4,1	106,6 ± 25,8
	1	32,4 ± 11,4	23,8 ± 9,6	48,1 ± 14,6	13,9 ± 5,1	87,4 ± 18,7
II (n = 28)	2	74,5 ± 15,4**	52,5 ± 21,3	91,4 ± 29,4*	29,2 ± 11,4	209,3 ± 77,1
	3	84,2 ± 16,9**	59,4 ± 19,7*	125,4 ± 23,6**	50,1 ± 15,1**	323,4 ± 115,1**

Примітка. Е1 — первинне обстеження перед ХТ; Е2 — обстеження на 28-й день, Е3 — обстеження на 56-й день; * — різниця щодо нормального значення показника статистично значуща ($p < 0,05$); ** — різниця щодо значення до лікування статистично значуща ($p < 0,05$); * — різниця щодо значення показника між групами порівняння статистично значуща ($p < 0,05$).

лейкемію (ГЛЛ). Вік пацієнтів склав 22–63 роки, розподіл за статтю — 26 (44,8 %) і 32 (55,2 %) жінок і чоловіків відповідно. Загальний стан пацієнтів, за ECOG I–II, за індексом Карновського становив 60–80 %. Діагноз ГЛ встановлювали відповідно до наказу МОЗ України № 647 від 30.07.2010 р. Хворі отримували програмну ХТ — курси індукції ремісії відповідно до стандартів ведення пацієнтів із ГЛ згідно з наказом МОЗ України № 647 від 30.07.2010. Хворі на ГЛЛ отримували I і II фази індукції ремісії за D. Hoelzer GMALL 04/89 для групи стандартного ризику (загальний ГЛЛ, вік 15–35 років, лейкоцити менше $30 \cdot 10^9$ /л, ремісія на 4-му тижні, вік 51–65 років), що включали доксорубіцин, вінкрисдин, преднізолон, L-аспарагіназу (індукція 1–4-й тиждень), циклофосфан, цитарабін, 6-меркаптопурин (індукція 5–8-й тиждень). Хворі на ГМЛ отримували два курси індукції ремісії «7 + 3» та «5 + 2», що включають цитарабін і антрацикліновий антибіотик (доксорубіцин, ідарубіцин), для варіантів М4 і М5 мієломонобластної і монобластної гострої лейкемії відповідно застосовували курси індукції ремісії «7 + 3 + етопозид» та «5 + 2 + етопозид». Групу практично здорових (ПЗ) склали 22 особи віком 19–25 років, з яких 8 жінок і 14 чоловіків.

Усім пацієнтам проводили визначення антропометричних показників: зріст, вага. Індекс маси тіла (ІМТ) підраховували за формулою: $ІМТ = \text{вага (кг)} / \text{зріст (м}^2\text{)}$. Значення ІМТ більше 30 кг/м^2 вважали ожирінням, діапазон від 25 до $29,9 \text{ кг/м}^2$ — надмірною масою тіла, діапазон від 18,5 до 24,9 — нормальною масою тіла. Серед обстежених пацієнтів за ІМТ нормальну вагу мали 30 (51,7 %), надмірну — 22 (37,9 %), ожиріння — 6 (10,3 %) хворих на ГЛ. Розподіл пацієнтів на групи проводили відповідно до результатів визначення ІМТ:

- I (n = 30) — хворі на ГЛ із нормальною масою тіла;
- II (n = 28) — хворі на ГЛ із надмірною масою тіла й ожирінням.

Обстеження пацієнтів проводили тричі: перед початком ХТ, на 28-й і 56-й день (після завершення двох фаз індукції ремісії). Визначали показники функціонального стану печінки: активність аланінової амінотрансферази (АЛТ), аспарагінової амінотрансферази (АСТ), γ -глутамілтранспептидази (ГГТП), лужної фосфатази (ЛФ), загального білірубіну (ЗБ) у сироватці крові. Визначення ступеня тяжкості гепатотоксичних реакцій проводили відповідно до критеріїв Національного інституту раку (NCI). Критеріями виключення з дослідження були наявність позитивних скринінгових тестів на вірусні гепатити, зловживання алкоголем. Результати біохімічних методів дослідження були оброблені методом варіаційної статистики Стюдента—Фішера, аналіз достовірності отриманих результатів проводили за допомогою таблиць критичних точок розподілу Стюдента з використанням критеріїв t, p. Виконували підрахунок середнього значення для кожного варіаційного ряду (M), середньоквадратичного відхилення, середньої помилки (m). Статистична обробка отриманих даних проводилась на персональному комп'ютері з використанням таблиць Microsoft Office Excel 2007 (США). Відмінності розцінювались як статистично значущі за умов $p < 0,05$.

Результати та обговорення

У дебюті ГЛ у першій групі хворих, які не мали надмірної маси тіла й ожиріння, показники функціонального стану статистично значуще не відрізнялись від ПЗ осіб. Зростання активності АЛТ у сироватці крові в діапазоні до 2-х верхніх меж норми (ВМН) виявлено у 3 (10 %) хворих даної групи, що у 2 з них супроводжувалось зростанням активності ГГТП до 2-х ВМН (таблиця). Перед початком специфічної ХТ у сироватці крові пацієнтів другої групи спостерігалось збільшення активності АЛТ у 1,5 разу, АСТ — у 1,2 разу, ЛФ — у 1,4 разу порівняно з ПЗ особами ($p < 0,05$) (див. таблицю). Показник ЗБ у всіх пацієнтів перебував у межах норми.

Порушення функціонального стану печінки під час первинного обстеження діагностовано в 6 (21,4 %) хворих з надмірною масою тіла й ожирінням.

На 28-й день лікування у першій групі хворих на ГЛ виявлено тенденцію до зростання активності АЛТ у 1,5 разу, АСТ — у 1,2 разу, ЛФ — у 1,3 разу, ГГТП — у 1,5 разу порівняно з даними первинного обстеження ($p > 0,05$) без змін рівня ЗБ у сироватці крові (див. таблицю). Порушення показників функціонального стану печінки зафіксовано у 5 (16,6 %) хворих даної групи, тяжкість гепатотоксичних реакцій відповідала I ступеню.

У другій групі на 28-й день терапії під час другого обстеження в 14 (50 %) хворих діагностовано розвиток гепатотоксичних реакцій, що характеризувались зростанням активності у сироватці крові АЛТ і ГГТП у 2,3 і 1,9 разу відповідно ($p < 0,05$), з тенденцією до збільшення активності АСТ, ЛФ і ЗБ у 2,2, 2,4 і 2,1 разу відповідно ($p > 0,05$) порівняно з первинним обстеженням (див. таблицю). Ступінь тяжкості гепатотоксичних реакцій у 12 (42,9 %) пацієнтів відповідав I ступеню і у 2 (7,1 %) — II ступеню.

На 56-й день лікування у 7 (23,3 %) хворих першої групи з нормальною вагою виявлено відхилення показників функціонального стану печінки, що супроводжувалось тенденцією до зростання у сироватці крові пацієнтів активності АЛТ у 1,8 разу, АСТ — у 1,3 разу, ЛФ — у 1,6 разу, ГГТП — у 1,9 разу порівняно з первинним обстеженням ($p > 0,05$) та збереженням рівня ЗБ у сироватці крові у межах нормальних значень. Гепатотоксичні реакції відповідали I ступеню. Слід зазначити, що з накопиченням кумулятивної дози цитостатичних препаратів відзначалось збільшення кількості пацієнтів, у сироватці крові яких спостерігалось зростання активності ГГТП і ЛФ. У цілому гепатотоксичні реакції відповідали змішаному типу.

На 56-й день лікування порушення функціонального стану печінки зареєстровані у 19 (67,8 %) хворих другої групи з надмірною масою тіла й ожирінням. Гепатотоксичні реакції характеризувались достовірним зростанням активності АЛТ в 2,6 разу, АСТ — у 2,5 разу, ГГТП — у 2,6 разу, ЛФ — у 3,7 разу, а також збільшенням рівня ЗБ у сироватці крові у 3,6 разу порівняно з первинним обстеженням. До того ж, у 8 (28,6 %)

хворих виявлено гепатотоксичність I ступеня і в 11 (39,3 %) пацієнтів — II ступеня. Слід зазначити, що у другій групі, так само як і в першій, встановлено зростання частоти та ступеня тяжкості гепатотоксичних реакцій одночасно із збільшенням кумулятивної дози цитостатиків.

Наявність надмірної маси тіла й ожиріння супроводжується значущим зростанням ризику розвитку уражень клітин печінки у хворих на ГЛ у динаміці індукції ремісії, що вкрай необхідно враховувати при визначенні прогностичних факторів та розробці методів профілактики формування гепатотоксичності на тлі ХТ [12, 14]. Безумовно, згідно стандартів ведення даної категорії пацієнтів, зростання активності трансаміназ у сироватці крові в діапазоні 3-х ВМН потребує моніторингу за показниками функціонального стану печінки і не вимагає негайної відміни призначеного лікування [12]. Проте, особливості медикаментозного впливу цитостатичних засобів полягають у тривалому періоді терапевтичної дії з тенденцією до прогресування розвитку ускладнень ХТ у період максимальної мієлосупресії [2, 4, 8]. Крім цього, навіть мінімальні прояви порушення функціонального стану печінки можуть стати основою для формування тяжких гепатотоксичних реакцій під час проведення курсів консолідації ремісії. Отже, пацієнти з надмірною масою тіла й ожирінням складають групу високого ризику за прогнозуванням уражень печінки, індукованих цитостатиками.

Висновки

Надмірна маса тіла й ожиріння є факторами ризику виникнення гепатотоксичних реакцій у динаміці ХТ хворих на ГЛ.

На тлі других курсів індукції ремісії ГЛ у хворих з надмірною масою тіла й ожирінням гепатотоксичні реакції розвивались у 19 (67,8 %) пацієнтів, з яких у 8 (28,6 %) виявлено гепатотоксичність I ступеня, у 11 (39,3 %) пацієнтів — II ступеня.

Гепатотоксичні реакції у хворих на ГЛ із надмірною масою тіла й ожирінням характеризувались змішаним типом і супроводжувались зростанням у сироватці крові пацієнтів активності АЛТ в 2,6 разу, АСТ — у 2,5 разу, ГГТП — у 2,6 разу, ЛФ — у 3,7 разу та збільшенням рівня ЗБ у сироватці крові у 3,6 разу порівняно з первинним обстеженням.

Конфлікту інтересів немає. Участь авторів: концепція і дизайн дослідження — І.М. Скрипник, Г.С. Маслова; збір та обробка матеріалу, написання тексту — Г.С. Маслова; статистичне опрацювання даних — Г.С. Маслова; редактування тексту — І.М. Скрипник.

Список літератури

1. Буверов А.О. Лекарственный гепатит: если лекарство нельзя отменить // Клинические перспективы гастроэнт., гепатол.— 2007.— № 5.— С. 13—18.
2. Доминикова Н.П., Непомнящих Г.И., Тетерина Н.В. Клинические особенности поражения печени у больных гемобластомами // Бюллетень СО РАМН.— 2008.— № 6 (134).— С. 54—59.
3. Казюлин А.Н., Вельшер Л.З., Данилевская Н.Н., Маевская Е.А. Лекарственная гепатотоксичность при проведении противоопухолевой терапии онкогематологических заболеваний и возможности ее коррекции // Фарматека.— 2012.— № 8.— 2012.— С. 37—44.
4. Клиническая онкогематология: Руководство для врачей / Под ред. М.А. Волковой.— 2-е изд., перераб. и доп.— М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2007.— 1120 с.
5. Курмуков И.А. Лекарственные поражения печени при лечении онкогематологических заболеваний // Клиническая онкогематология.— 2010.— № 1.— С. 60—67.
6. Скрипник І.М., Маслова Г.С. Оцінка частоти розвитку і характеру гепатотоксичних реакцій у хворих на гострі мієлоїдні лейкемії у динаміці індукції ремісії // Сучасна гастроентерологія.— 2018.— № 2 (100).— С. 16—22.
7. Хомерики С.Г., Хомерики Н.М. Лекарственные поражения печени: учеб. пособие для врачей.— М.: Форте Принт, 2012.— 39 с.
8. Чернова В.М. Патологія печінки при захворюваннях крові // Сучасна гастроентерологія.— 2016.— № 3 (89).— С. 105—113.
9. Begriche K., Massart J., Robin M.A. et al. Mitochondrial adaptation and dysfunctions in nonalcoholic fatty liver disease // Hepatology.— 2013. <http://dx.doi.org/10.1002/hep.26226>.
10. Chen M., Suzuki A., Borlak J. et al. Drug-induced liver injury: Interactions between drug properties and host factors // Hepatology.— 2015.— Vol. 63.— P. 503—514.
11. Fromenty B. Drug-induced liver injury in obesity // Hepatology.— Vol. 58.— 2003.— P. 824—826.
12. King P.D., Perry M.C. Hepatotoxicity of chemotherapy // The Oncologist.— 2001.— N 6.— P. 162—176.
13. Pessayre D., Mansouri A., Berson A., Fromenty B. Mitochondrial involvement in drug-induced liver injury // Handb. Exp. Pharmacol.— 2010.— Vol. 196.— P. 311—365.
14. Skrynyk I., Kharchenko N., Maslova G. Drug-induced liver injury // 10-th International Symposium of gastroenterology: Abstr. (Czech Republic, Prague, June 12—14, 2014).— Prague, 2014.— P. 44.
15. Skrynyk I., Maslova G. Methods of the drug-induced liver correction in leukemia acute patients // J. Gastroenterology and Hepatology.— 2013.— Vol. 28, Suppl. 3.— P. 445—446.
16. Skrynyk I., Maslova G. Rational approach to the choice of the treatment of antracycline-induced liver injury. Highlights from Hepatology 2015: from chronic hepatitis to hepatocellular carcinoma: Abstr. Falk Symposium 199 (Germany, Freiburg, October 14—15, 2015).— Freiburg, 2015.— P. 75.

И.Н. Скрипник, А.М. Маслова

ВГУЗУ «Украинская медицинская стоматологическая академия», Полтава

Избыточный вес и ожирение как важный фактор риска цитостатик-индуцированных поражений печени у больных острыми лейкемиями

Цель работы — определить роль избыточного веса и ожирения в формировании гепатотоксических реакций у больных острыми лейкемиями (ОЛ).

Материалы и методы. Обследованы 58 пациентов с впервые установленным диагнозом ОЛ. Возраст пациентов составил 22—63 года, соотношение женщин и мужчин — 26 (44,8 %) и 32 (55,2 %) соответственно. Разделение пациентов на группы проводили согласно результатам определения индекса массы тела: первая группа (n = 30) — больные ОЛ с нормальным весом; вторая группа (n = 28) — больные ОЛ с избыточным весом и ожирением. Обследование пациентов проводили трижды: перед началом химиотерапии, на 28-й и 56-й день. Определяли показатели активности аланиновой (АЛТ) и аспарагиновой (АСТ) аминотрансферазы, γ -глутамилтранспептидазы (ГГТП), щелочной фосфатазы (ЩФ), общего билирубина (ОБ) в сыворотке крови. Определение степени тяжести гепатотоксических реакций проводили в соответствии с критериями Национального института рака (NCI).

Результаты и обсуждение. На 56-й день лечения в первой группе больных ОЛ с нормальным весом выявлено тенденцию к увеличению в сыворотке крови активности АЛТ в 1,8 раза, АСТ — в 1,3 раза, ЩФ — в 1,6 раза, ГГТП — в 1,9 раза сравнительно с первичным обследованием ($p > 0,05$) и сохранением уровня ОБ в сыворотке крови в пределах нормальных значений. Во второй группе больных с избыточным весом и ожирением зарегистрировано достоверное увеличение активности АЛТ в 2,6 раза, АСТ — в 2,5 раза, ГГТП — в 2,6 раза, ЩФ — в 3,7 раза, а также увеличение уровня ОБ в сыворотке крови в 3,6 раза в сравнении с первичным обследованием. Кроме того, гепатотоксические реакции зафиксированы у 7 (23,3 %) больных первой группы и у 19 (67,8 %) больных второй группы. У больных первой группы гепатотоксичность не превышала I степень, а у 8 (28,6 %) больных второй группы гепатотоксичность соответствовала I степени, 11 (39,3 %) пациентов — II степени.

Выводы. Избыточный вес и ожирение являются существенными факторами риска развития гепатотоксических реакций в динамике ХТ острых лейкемий.

Ключевые слова: гепатотоксические реакции, химиотерапия, острые лейкемии, избыточный вес, ожирение.

I.M. Skrypnyk, G.S. Maslova

Ukrainian Medical Stomatological Academy, Poltava

Overweight and obesity as important risk factors for cytostatic-induced liver injury in patients with acute leukemia

Objective – to determine the role of overweight and obesity in the hepatotoxic reactions development in patients with acute leukemia (AL).

Materials and methods. The examinations involved 58 patients with newly diagnosed AL. Patient's age was 22–63 years, the ratio of women and men was 26 (44.8 %)/32 (55.2 %), respectively. The patients were divided in groups according to the results of body weight index: I (n = 30) – patients with normal weight; II (n = 28) – patients with obesity and overweight. Patients were examined three times: at baseline before starting chemotherapy (CT), on the 28th and 56th days. The activity of alanine (ALT) and aspartate aminotransferase (AST), gamma-glutamyl transpeptidase (GGTP), alkaline phosphatase (ALP), total bilirubin (TB) in the blood serum were determined. The hepatotoxic reactions' severity was performed according to the criteria of the National Cancer Institute (NCI).

Results and discussion. On the 56th day of treatment in patients of group I with normal weight, the following trends were determined: tendency to increase of ALT activity in the blood serum in 1.8 times, AST – in 1.3 times, ALP – in 1.6 times, GGTP – 1.9 times in comparison with the baseline levels ($p > 0.05$). The preservation of serum TB level within the normal values was noticed. In patients of group II with overweight and obesity there was a significant increase in ALT activity in 2.6 times, AST – in 2.5 times, GGTP – in 2.6 times, APL – in 3.7 times, as well as TB serum level increase in 3.6 times compared with the baseline. In addition, hepatotoxic reactions were observed in 7 (23.3 %) patients in group I and in 19 (67.8 %) patients in group II. In patients of group I hepatotoxicity did not exceed grade I, and in group II – in 8 (28.6 %) patients hepatotoxicity was of grade I and in 11 (39.3 %) patients – grade II.

Conclusions. Overweight and obesity were proved as essential risk factors for the development of hepatotoxic reactions in the CT pattern of acute leukemia.

Key words: hepatotoxic reactions, chemotherapy, acute leukemia, overweight, obesity.

Влияние фактора курения при коморбидном течении хронического обструктивного заболевания легких и ишемической болезни сердца

Цель работы — оценить показатели клинического состояния, функции внешнего дыхания (ФВД), структурно-функционального состояния сердца и сосудов, уровней в крови N-терминального фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) и факторов системного воспалительного ответа у больных хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ) и ишемической болезнью сердца (ИБС) в зависимости от фактора курения.

Материалы и методы. Обследованы 104 пациента мужского пола в возрасте от 45 до 59 лет с диагнозом ХОЗЛ с фенотипами А и В, в сочетании с ИБС, постинфарктным кардиосклерозом и признаками хронической сердечной недостаточности (ХСН) II функционального класса. Больные были разделены на две группы: в первую вошли 29 некурящих пациентов, во вторую — 75 курящих пациентов. У всех пациентов оценивался анамнез курения, проведены тест с 6-минутной ходьбой, анкетирование по опросникам САТ и mMRC, спирографическое исследование, ультразвуковое исследование сердца и сосудов. Определялись уровни в крови С-реактивного белка (С-РБ), фибриногена, NT-proBNP.

Результаты и обсуждение. У больных ХОЗЛ с сопутствующей ИБС курение ассоциировалось с более выраженными симптомами и одышкой (опросники САТ и mMRC), худшей переносимостью физической нагрузки по данным теста с 6-минутной ходьбой. В группе курящих больных медиана жизненной емкости легких была в 1,26 раза ниже, чем у некурящих пациентов. Медиана форсированной жизненной емкости легких в группе больных ХОЗЛ и ИБС (II группа) имела значение 59,49 % и оказалась в 1,18 раза статистически значимо ниже показателя в группе некурящих пациентов (группа I) ($t = 5,04$; $p < 0,05$). Показатель $ОФВ_1$ у курящих пациентов в 1,15 раза был статистически значимо ниже по сравнению с показателем у некурящих больных ХОЗЛ и ИБС ($t = 4,13$; $p < 0,05$). У больных I группы показатели ПОС в 1,29 раза ($t = 6,38$; $p < 0,05$), $МОС_{25}$ — в 1,39 раза ($t = 8,04$; $p < 0,01$), $МОС_{50}$ — в 1,45 раза ($t = 7,84$; $p < 0,01$), $МОС_{75}$ — в 1,45 раза ($t = 5,73$; $p < 0,05$) статистически значимо превышали показатели у курящих больных (II группы). $СОС_{25-75}$ во II группе в 1,23 раза статистически значимо ниже, чем в группе некурящих больных (I группа) ($t = 5,60$; $p < 0,05$). В группе некурящих больных (I группа) медианы диастолических размеров правого и левого предсердий соответственно в 1,19 и 1,04 раза меньше, чем у курящих (II группа). Медиана толщины стенки правого желудочка у больных I группы в 1,17 раза меньше, чем у пациентов II группы. Величины медиан базального и продольного размеров правого желудочка у некурящих пациентов с ХОЗЛ и ИБС ($n = 29$) соответственно в 1,16 и 1,07 раза меньше, чем у курящих. Показатель фракционного изменения площади правого желудочка у некурящих больных в 1,11 раза превышал этот показатель у курящих. В группе курящих пациентов у 28 человек была выявлена легочная гипертензия (26,9 % общей группы наблюдения и 37,3 % группы курящих). Величины факторов системного воспалительного ответа в группе курящих больных ХОЗЛ с сопутствующей ИБС были выше, чем у некурящих пациентов, а именно: медиана С-РБ — в 1,25 раза, медиана IL-6 — в 1,6 раза, медиана FG — в 1,18 раза. Концентрация NT-proBNP у курящих больных ХОЗЛ и ИБС по сравнению с некурящими пациентами была выше в 1,23 раза.



**Е.Н. Колесникова,
Е.О. Крахмалова**

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

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Колесникова Олена Миколаївна
наук. співр. відділу
кардіопульмонології

61039, м. Харків, просп. Л. Малої, 2А
Тел. (057) 373-90-17
E-mail: olenakolesnikova76@gmail.com

Стаття надійшла до редакції
13 червня 2018 р.

Выводы. У больных ХОЗЛ с сопутствующей ИБС курение ассоциировалось с худшей толерантностью к физической нагрузке, более высокими концентрациями в крови факторов системного воспалительного ответа и NT-proBNP ($p < 0,05$); уменьшением объемных и скоростных показателей ФВД, более выраженными процессами ремоделирования сосудов и правых отделов сердца.

Ключевые слова:

хроническое обструктивное заболевание легких, ишемическая болезнь сердца, легочная гипертензия, курение.

В настоящее время хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ) занимает 4-е место в общей структуре причин смерти в мире, уступая сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ), злокачественным опухолям и травмам [14], при этом прогнозируется его перемещение на 3-е место к 2020 г. [3]. По данным ВОЗ, распространенность ХОЗЛ в мире у людей старше 40 лет в среднем составляет 10,1 % (11,8 % у мужчин и 8,5 % у женщин) [13].

Хроническое обструктивное заболевание легких представляет собой экологически опосредованное хроническое воспалительное заболевание респираторной системы с преимущественным поражением периферических отделов дыхательных путей и легочной паренхимы (с развитием эмфиземы), характеризующееся частично обратимой прогрессирующей бронхиальной обструкцией и нарастающими явлениями хронической дыхательной недостаточности. Болезнь развивается у предрасположенных лиц и проявляется кашлем, отделением мокроты и усиливающейся одышкой, имеет неуклонно прогрессирующее течение с исходом в хроническую дыхательную недостаточность и легочное сердце [2, 4, 9, 11].

Среди ведущих причин смертности и летальности в большинстве стран мира наряду с ХОЗЛ рассматриваются ССЗ [12, 18]. Высокая распространенность последних привела к увеличению количества больных с коморбидной патологией. Согласно данным эпидемиологических исследований, ХОЗЛ и ССЗ составляют около 62 % в структуре заболеваемости старших возрастных групп [17]. При этом около 50 % больных ХОЗЛ в возрасте старше 50 лет страдают ишемической болезнью сердца (ИБС), артериальной гипертензией (АГ) или сердечной недостаточностью [19]. У больных с коморбидной патологией одной из основных причин прогрессирующего ухудшения состояния является легочная гипертензия (ЛГ) — повышение среднего давления в легочной артерии более 25 мм рт. ст. в покое. Распространенность ЛГ у больных ХОЗЛ колеблется в довольно широком диапазоне — от 6,8 до 76,3 %, в среднем составляя 34,3 % [4, 6, 14].

Механизмы развития ЛГ при ХОЗЛ и ИБС имеют определенную общность, при этом особое значение придается дисфункции эндотелия легочных сосудов.

У больных ХОЗЛ и ИБС эндотелиальная дисфункция связана с гипоксемией, воспалением, а также воздействием табачного дыма. У больных ХОЗЛ вследствие эмфиземы происходит редукция капиллярного русла и компрессия легочных сосудов. У больных ИБС структурные изменения сосудистого русла, так называемое ремоделирование легочных сосудов, связаны с утолщением сосудистой стенки за счет пролиферации гладкомышечных клеток, увеличением в ней доли эластических и коллагеновых волокон, гипертрофией мышечного слоя артерий с уменьшением внутреннего диаметра сосудов.

Курение является общим фактором риска развития ХОЗЛ и сердечно-сосудистых заболеваний [7, 10]. Существует тесная взаимосвязь между курением и возникновением системной воспалительной реакции, интенсификацией процессов оксидативного стресса, нарушением эндотелиальной функции [8]. Показано, что дегградация эластина, обусловленная T- и V-клеточными механизмами, не только лежит в основе формирования эмфиземы легких, но и способствует модификации интимомедиального сегмента артерий, облегчая возникновение и прогрессирование атеросклероза [1, 12]. Установлено, что сигаретный дым является не только важнейшим поллютантом, играющим ключевую роль в поражении бронхолегочной системы и патогенезе ХОЗЛ, но и выступает как интегральный фактор, связывающий системную провоспалительную активацию, оксидативный стресс и локальные нарушения функций других органов-мишеней — сердца и сосудов [17, 18, 20].

Цель работы — оценить показатели клинического состояния, функции внешнего дыхания (ФВД), структурно-функционального состояния сердца и сосудов, уровней в крови NT-proBNP и факторов системного воспалительного ответа у больных хроническим обструктивным заболеванием легких с ишемической болезнью сердца в зависимости от фактора курения.

Таблиця 1. Сравнительная клиническая характеристика больных ХОЗЛ в сочетании с ИБС и различным индексом курения

Показатель	Группа I (n = 29)	Группа II (n = 75)	T	P
	M ± STD	M ± STD		
Индекс курения, пачка/лет	0	23,00 ± 5,69	10,70	< 0,01
Давность ХОЗЛ, лет	7,0 ± 0,62	8,0 ± 1,80	0,47	> 0,05
Давность ИБС, лет	5,0 ± 1,04	6,0 ± 1,82	0,48	> 0,05
mMRC, баллы	1,0 ± 0,41	2,0 ± 0,58	0,46	> 0,05
CAT, баллы	14,0 ± 2,09	20,0 ± 5,66	2,79	< 0,05
Дистанция Т6, м	369,0 ± 22,49	353,0 ± 15,61	7,44	< 0,05

Матеріали і методи

Нами были обследованы 104 пациента мужского пола в возрасте от 45 до 59 лет с верифицированным диагнозом ХОЗЛ, фенотипами А и В и второй степенью тяжести ограничения скорости воздушного потока (формулировка согласно критериям GOLD, 2016) [5, 16] в сочетании с ИБС, постинфарктным кардиосклерозом и признаками хронической сердечной недостаточности (ХСН) II функционального класса, диагноз которой устанавливался в соответствии с Европейскими рекомендациями по диагностике и лечению сердечной недостаточности 2012, 2016 гг. [15].

Больные основной группы были разделены на две группы по наличию фактора курения: в I группу вошли 29 некурящих пациентов, во II — 75 курящих пациентов.

Всем включенным в исследование пациентам проводилось общеклиническое обследование. Анамнез курения оценивали по индексу курения, выраженному в единицах «пачка/лет», толерантность к нагрузкам — по результатам теста с 6-минутной ходьбой. Для оценки степени тяжести одышки применяли модифицированную шкалу одышки (Medical Research Council (mMRC) Dyspnea Scale). Выраженность симптомов оценивали при помощи опросника САТ (COPD Assessment Test), который оценивает влияние ХОЗЛ на самочувствие и повседневную жизнь больного. Пациентам проводилось спирометрическое исследование. Ультразвуковое исследование (УЗИ) сердца и сосудов с использованием одно-, двухмерного и доплеровских режимов проводилось с применением стандартных доступов. Среднее давление в легочной артерии (СДЛА), определяли по спектру кровотока в ЛА, измеренного на уровне ее клапана в режиме импульсно-волнового доплера по методу Китабатаке. Определялись уровни в крови С-реактивного белка (С-РБ), фибриногена, N-терминального фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP). Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета

программ обработки данных общего назначения Statistica for Windows 6.0.

Результаты и обсуждение

Группы обследованных пациентов не отличались по полу и возрасту. Общая группа наблюдения состояла из 104 лиц мужского пола, страдающих ХОЗЛ и ИБС, в возрасте от 45 до 59 лет, из них 72,2 % (75 мужчин) курили. Медиана индекса курения составила 20 лет, показатель варьировал от 0 до 36 лет.

Группа некурящих больных (I группа) была представлена 29 пациентами, составившими 27,7 % от общего количества больных. Длительность анамнеза ХОЗЛ в этой группе варьировала от 7 до 9 лет (медиана — 7 лет), длительность анамнеза ИБС — от 3 до 7 лет (медиана — 5 лет). Количество обострений ХОЗЛ в год составило не более 1 без госпитализации. Медианы степени одышки по шкале mMRC и выраженности симптомов по опроснику САТ составили 1 и 14 баллов соответственно. Дистанция теста с 6-минутной ходьбой варьировала от 350 до 420 м (медиана составила 369 м).

Группу курящих пациентов (II группа) составили 75 человек. Пациенты этой группы имели индекс курения от 13 до 32 пачка/лет, медиана его составила 20 пачка/лет. Медианы степени одышки по шкале mMRC и выраженности симптомов по опроснику САТ составили 2 и 20 баллов соответственно. Медиана дистанции теста с 6-минутной ходьбой составила 353 м.

В табл. 1 представлена сравнительная клинико-анамнестическая характеристика курящих больных ХОЗЛ в сочетании с ИБС (группа II) и некурящих больных ХОЗЛ в сочетании с ИБС (группа I).

Сравнение параметров ФВД показало, что у курящих больных ХОЗЛ с сопутствующей ИБС имело место выраженное снижение всех изучаемых показателей. В группе курящих больных медиана жизненной емкости легких (ЖЕЛ) составила 57,81 %, что в 1,26 раза ниже, чем у некурящих пациентов, у которых медиана ЖЕЛ

Таблиця 2. Сравнительная характеристика медиан максимальных скоростных показателей воздушного потока у курящих (I группа) и некурящих (II группа) больных ХОЗЛ с сопутствующей ИБС, %

Показатель	Me	Min	Max	STD
Группа I (n = 29) некурящие				
ПОС	61,40	45,46	70,45	6,13
МОС ₂₅	61,37	41,79	72,91	7,25
МОС ₅₀	54,35	37,68	68,19	7,27
МОС ₇₅	46,79	34,62	58,92	5,73
Группа II (n = 75) курящие				
ПОС	47,69	29,62	54,91	7,70
МОС ₂₅	44,08	25,11	52,29	7,23
МОС ₅₀	37,49	11,04	49,16	8,80
МОС ₇₅	34,46	11,27	44,51	6,49

Таблиця 3. Параметры структурно-функционального состояния сердца у некурящих и курящих больных ХОЗЛ и ИБС

Показатель	Группа I (n = 29), M ± STD	Группа II (n = 75), M ± STD	T	p
ДРПП, мм	31,37 ± 0,42*	37,4 ± 0,59	2,80	< 0,05
ДРЛП, мм	36,16 ± 0,17	37,54 ± 0,13	0,64	> 0,05
ТС ПЖ, мм	0,41 ± 0,06	0,48 ± 0,06	0,03	> 0,05
БР ПЖ, мм	2,4 ± 0,04	2,8 ± 0,08	0,19	> 0,05
ПР ПЖ, мм	7,4 ± 0,03	7,9 ± 0,03	0,23	> 0,05
ФИП ПЖ, мм	50,0 ± 1,37*	45,0 ± 0,61	2,33	< 0,05

Примечание. *Статистически значимые различия в группах сравнения. Так же в табл. 4.

составила 72,82 % от должного значения при разбросе показателей выборки от 64,34 до 78,91 % ($t = 6,98$; $p < 0,05$). Медиана форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) в группе больных ХОЗЛ и ИБС (II группа) имела значение 59,49 % при разбросе значений от 46,58 до 67,08 % и в 1,18 раза была статистически значимо ниже показателя в группе некурящих пациентов (I группа) ($t = 5,04$; $p < 0,05$).

Показатель ОФВ₁ у курящих пациентов был в 1,15 раза статистически значимо ниже по сравнению с показателем у некурящих больных ХОЗЛ и ИБС ($t = 4,13$; $p < 0,05$). Показатели скорости воздушного потока ПОС, МОС₂₅, МОС₅₀, МОС₇₅ в группе некурящих больных ХОЗЛ с ИБС (I группа) были статистически значимо выше, чем в группе курящих (II группа). У больных I группы показатели ПОС в 1,29 раза ($t = 6,38$; $p < 0,05$), МОС₂₅ — в 1,39 раза ($t = 8,04$; $p < 0,01$), МОС₅₀ — в 1,45 раза ($t = 7,84$; $p < 0,01$), МОС₇₅ — в 1,45 раза ($t = 5,73$; $p < 0,05$) статистически значимо превышали показатели у курящих больных (II группа).

Сравнительная характеристика медиан и разброса выборки скоростных показателей у куря-

щих и некурящих больных ХОЗЛ с сопутствующей ИБС представлена в табл. 2.

Большой интерес представляло изучение показателя СОС₂₅₋₇₅ у больных ХОЗЛ с ИБС в зависимости от фактора курения. Сравнительный анализ этого показателя в группах больных в зависимости от фактора курения показал, что в группе курящих больных он в 1,23 раза статистически значимо ниже, чем в группе некурящих больных (I группа) ($t = 5,60$; $p < 0,05$).

При сравнении параметров структурно-функционального состояния сердца и сосудов у больных ХОЗЛ и ИБС в зависимости от фактора курения, у курящих и некурящих пациентов были выявлены определенные особенности ремоделирования правых отделов сердца и сосудов. В группе некурящих больных (I группа) медианы диастолических размеров правого (ДРПП) и левого (ДРЛП) предсердий соответственно в 1,19 и 1,04 раза меньше, чем у курящих (II группа). Медиана толщины стенки правого желудочка (ТС ПЖ) у больных I группы в 1,17 раза меньше, чем у пациентов II группы. Величины медиан базального (БР ПЖ) и продольного (ПР ПЖ) размеров правого желудочка у некурящих пациентов с ХОЗЛ и ИБС ($n = 29$) были меньше, чем у курящих, в 1,16 и 1,07 раза соответственно. Показатель фракционного изменения площади правого желудочка (ФИП ПЖ) у некурящих больных в 1,11 раза превышал показатель у курящих.

Параметры структурно-функционального состояния сердца и сосудов у больных ХОЗЛ и ИБС в зависимости от фактора курения представлены в табл. 3.

При определении уровня среднего давления в легочной артерии установлено, что у некурящих пациентов (I группа) он был в пределах нормы, и его величина варьировала от 15 до 20 мм рт. ст. (медиана 17 мм рт. ст.). В группе курящих пациентов (II группа) у 28 человек был выявлен феномен легочной гипертензии (26,9 % общей группы наблюдения и 37,3 % группы курящих). У 47 больных уровень СДЛА колебался от 17 до 24 мм рт. ст. при медиане 21,36 мм рт. ст.

Медианы содержания в крови факторов системного воспалительного ответа в группе курящих больных ХОЗЛ с сопутствующей ИБС имели значения: концентрация С-РБ в сыворотке крови — 8,40 мг/л; IL-6 — 24,70 пг/мл; концентрация в крови фибриногена — 3,90 г/л. Медиана NT-proBNP во II группе составила 85,00. Таким образом, величины факторов системного воспалительного ответа в группе курящих больных ХОЗЛ с сопутствующей ИБС были выше, чем у некурящих пациентов, а именно: медиана С-РБ — в 1,25 раза, медиана

Таблиця 4. Сравнительная характеристика медиан показателей факторов системного воспалительного ответа и натрийуретического пептида у некурящих больных ХОЗЛ и ИБС (группа I) и курящих пациентов с ХОЗЛ и ИБС (группа II)

Показатель	Группа I (n = 29), M ± STD	Группа II (n = 75), M ± STD	T	p
СРБ мг/л	6,74 ± 0,75	8,40 ± 1,38	0,77	> 0,05
IL-6, пг/мл	15,40 ± 2,23*	24,70 ± 3,40	4,33	< 0,05
FG, г/л	3,30 ± 0,33	3,90 ± 0,03	0,28	> 0,05
NT-proBNP, пг/мл	69,00 ± 6,45*	85,00 ± 11,39	7,44	< 0,05

IL-6 — в 1,6 раза, медиана FG — в 1,18 раза. Концентрация NT-proBNP у курящих больных ХОЗЛ и ИБС по сравнению с некурящими пациентами оказалась в 1,23 раза выше.

Сравнительная характеристика факторов системного воспалительного ответа у больных ХОЗЛ и ИБС представлена в табл. 4.

Выводы

Таким образом, у больных ХОЗЛ с сопутствующей ИБС курение ассоциировалось с худшей

толерантностью к физической нагрузке по данным теста с 6-минутной ходьбой, более высокими концентрациями в крови факторов системного воспалительного ответа и NT-proBNP ($p < 0,05$); большим снижением показателей ФВД, а именно ЖЕЛ, ОФВ₁, ПОС, МОС₂₅, МОС₅₀, МОС₇₅, СОС_{25–75} ($p < 0,05$), что указывает на уменьшение объемных и скоростных показателей ФВД, отражающих сопротивление скорости воздушного потока в крупных, средних и мелких бронхах; более выраженными процессами ремоделирования сосудов и правых отделов сердца: большими величинами размеров правого предсердия, базальных размеров правого желудочка, максимальной скорости раннего диастолического наполнения левого желудочка, меньшим показателем ФИП ПЖ; развитием легочной гипертензии у 37,3 % больных.

Для профилактики прогрессирования ремоделирования кардиореспираторной системы и легочной гипертензии больным ХОЗЛ и ИБС необходимо особенно настоятельно рекомендовать исключение фактора курения, показатель которого (индекс курения) достоверно коррелирует с показателями структурно-функционального состояния легких и сердца, а также с уровнем СДЛА.

Конфликта интересов нет. Участие авторов: концепция, дизайн исследования, редактирование — Е.О. Крахмалова; дизайн исследования, сбор материала, статистическая обработка, написание статьи — Е.Н. Колесникова.

Список литературы

1. Верткин А.Л., Скотников А.С., Тихоновская Е.Ю. и др. Коморбидность при ХОБЛ: роль хронического системного воспаления и клинично-фармакологические ниши рофлумиласта // *Соврем. мед. наука.*— 2013.— № 1—2.— С. 116—134.
2. Визель А.А., Визель И.Ю., Амиров Н.Б. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). Перемены как повод для обсуждения // *Вестник современной клинической медицины.*— 2015.— Т. 8, № 1.— С. 62—67.
3. Зафираки В.К., Скалецкий К.В., Космачева Е.Д. и др. Коронарный атеросклероз у больных хроническими формами ишемической болезни сердца в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких: обзор // *Сердце: журнал для практикующих врачей.*— 2015.— Т. 14 (6).— С. 369—375.
4. Колесникова Е.Н. Хроническое обструктивное заболевание легких и его сочетание с ишемической болезнью сердца: механизмы прогрессирования и медико-социальная значимость коморбидности: обзор // *Sciences of Europe.*— 2017.— Vol. 1, N 18.— P. 39—47.
5. Кочуева М.М., Крутько В.С., Потейко П.И. та ін. Діагностика та лікування хронічного обструктивного захворювання легень: навчальний посібник для самостійної роботи.— Харків, 2017.— 100 с.
6. Крахмалова Е.О., Колесникова Е.Н. Легочная гипертензия у больных хроническим обструктивным заболеванием легких: механизмы развития и влияние на структурно-функциональное состояние сердца // *Укр. пульмонол. журн.*— 2017.— № 3.— С. 61—64.
7. Лещенко И.В., Баранова И.И. Биомаркеры воспаления при хронической обструктивной болезни легких // *Пульмонология.*— 2012.— № 2.— С. 108—117.
8. Макарова М.А., Авдеев С.Н., Чучалин А.Г. Артериальная ригидность и эндотелиальная дисфункция у больных хронической обструктивной болезнью легких: что первично? // *Пульмонология.*— 2011.— № 6.— С. 73—79.
9. Перцева Т.О. Хронічне обструктивне захворювання легень: можливості модифікації перебігу // *Астма та алергія.*— 2015.— № 4.— С. 55—56.
10. Чучалин А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания. Часть I. ХОБЛ и поражения сердечно-сосудистой системы // *РМЖ.*— 2008.— № 2.— С. 58.
11. Яшина Л.А. Обоснование целесообразности и анализ эффективности комбинированной терапии ХОЗЛ // *Астма та алергія.*— 2011.— № 2.— С. 21.
12. Boschetto P., Beghe V., Fabbri L.M., Ceconi C. Link between chronic obstructive pulmonary disease and coronary artery disease: implication for clinical practice // *Respirology.*— 2012.— Vol. 17, N 3.— P. 422—431. doi: 10.1111/j.1440-1843.2011.02118.x.
13. Busse R., Blümel M., Scheller-Kreinsen D., Zentner A. Tackling chronic disease in Europe: strategies, interventions and challenges.— Copenhagen: WHO, 2010.— 128 p.
14. Celli B.R., Barnes P.J. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease // *Eur. Respir J.*— 2007.— Vol. 29 (6).— P. 1224—1238. doi: 10.1183/09031936.00109906.
15. ESC 2016 Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. 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, Issue 27.— P. 2129—2200. doi: 10.1002/ehfj.592.
16. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (GOLD): Updated 2016.— 80 p.

17. Kachel R.G. Left ventricular function in chronic obstructive pulmonary disease // *Chest*.— 1978.— Vol. 74, N 3.— P. 286—290.
18. Maclay J.D., McAllister D.A., MacNee W. Cardiovascular risk in chronic obstructive pulmonary disease // *Respirology*.— 2007.— Vol. 12.— P. 634—641. doi: 10.1111/j.1440-1843.2007.01136.x.
19. Reynolds R.J., Buford J.G., George R.B. Treating asthma and COPD in patients with heart disease // *J. Respir. Dis.*— 1982.— Vol. 3.— P. 41.
20. Sode B.F., Dahl M., Nordestgaard B.G. Myocardial infarction and other comorbidities in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a Danish nationwide study of 7.4 million individuals // *Eur. Heart J.*— 2011.— Vol. 32, N 19.— P. 2365—2375. doi: 10.1093/eurheartj/ehr338.

О.М. Колесникова, О.О. Крахмалова

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

Вплив фактора куріння при коморбідному перебігу хронічного обструктивного захворювання легень та ішемічної хвороби серця

Мета роботи — оцінити показники клінічного стану, функції зовнішнього дихання (ФЗД), структурно-функціонального стану серця і судин, рівнів у крові N-термінального фрагмента попередника мозкового натрійуретичного пептиду (NT-проBNP) і чинників системної запальної відповіді у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) у поєднанні з ішемічною хворобою серця (ІХС) залежно від фактора куріння.

Матеріали та методи. Обстежено 104 пацієнтів чоловічої статі у віці від 45 до 59 років з діагнозом ХОЗЛ з фенотипами А і В, у поєднанні з ІХС, постінфарктним кардіосклерозом і ознаками хронічної серцевої недостатності (ХСН) II функціонального класу. Хворі були розподілені на дві групи: до першої увійшли 29 пацієнтів, які не курять, до другої — 75 пацієнтів, які курять. У всіх пацієнтів було оцінено анамнез куріння, проведено тест з 6-хвилинною ходьбою, анкетування за опитувальниками САТ і mMRC, спірографічне дослідження, ультразвукове дослідження (УЗД) серця і судин. Визначалися рівні в крові С-реактивного білка (С-РБ), фібриногену, NT-проBNP.

Результати та обговорення. У хворих на ХОЗЛ із супутньою ІХС куріння асоціювалося з більш вираженими симптомами та задишкою (опитувальники САТ і mMRC), гіршою переносимістю фізичного навантаження за даними тесту з 6-хвилинною ходьбою. У групі курців медіана життєвої ємності легень була в 1,26 разу нижче, ніж у некурців. Медіана форсованої життєвої ємності легень у групі хворих на ХОЗЛ та ІХС (II група) мала значення 59,49 % і виявилася в 1,18 разу статистично значимо нижчою показника в групі некурців (I група) ($t = 5,04$; $p < 0,05$). Показник ОФВ₁ у пацієнтів, які курять, був у 1,15 разу статистично значимо нижчим у порівнянні з показником хворих на ХОЗЛ та ІХС, які не курять ($t = 4,13$; $p < 0,05$). У хворих I групи показники ПОШ в 1,29 разу ($t = 6,38$; $p < 0,05$), МОШ₂₅ — у 1,39 разу ($t = 8,04$; $p < 0,01$), МОШ₅₀ — у 1,45 разу ($t = 7,84$; $p < 0,01$), МОШ₇₅ — у 1,45 разу ($t = 5,73$; $p < 0,05$) статистично значимо перевищували показники у курців (II група). СОШ₂₅₋₇₅ у II групі було в 1,23 разу статистично значимо нижче, ніж у I групі ($t = 5,60$; $p < 0,05$). У групі некурців (I група) медіани діастолічних розмірів правого і лівого передсердь відповідно в 1,19 і 1,04 разу менші, ніж у курців (II група). Медіана товщини стінки правого шлуночка у хворих I групи в 1,17 разу менша, ніж у пацієнтів II групи. Величини медіан базального і поздовжнього розмірів правого шлуночка у пацієнтів з ХОЗЛ та ІХС ($n = 29$), які не курять, виявились меншими, ніж у тих, що курять, в 1,16 і 1,07 разу відповідно. Показник фракційної зміни площі правого шлуночка у некурців у 1,11 разу перевищував показник у курців. У 28 осіб групи пацієнтів, які курять, була виявлена легенева гіпертензія (26,9 % загальної групи спостереження і 37,3 % групи курців). Величини факторів системної запальної відповіді у групі курців були вище, ніж у некурців, а саме: медіана С-РБ — у 1,25 разу, медіана ІЛ-6 — у 1,6 разу, медіана FGF — у 1,18 разу. Концентрація NT-проBNP у хворих на ХОЗЛ та ІХС, які курять, у порівнянні з пацієнтами, які не курять, виявилася в 1,23 разу вищою.

Висновки. У хворих на ХОЗЛ із супутньою ІХС куріння асоціювалося з гіршою толерантністю до фізичного навантаження, більш високими концентраціями в крові факторів системної запальної відповіді та NT-проBNP ($p < 0,05$), зменшенням об'ємних і швидкісних показників ФЗД, більш вираженими процесами ремоделювання судин і правих відділів серця.

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, ішемічна хвороба серця, легенева гіпертензія, куріння.

О.М. Kolesnikova, O.O. Krakhmalova

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

Influence of the tobacco smoking factor in the comorbid course of chronic obstructive pulmonary disease and ischemic heart disease

Objective — to assess the clinical state, external respiration, structural and functional state of the heart and blood vessels, blood levels of NT-proBNP and factors of the systemic inflammatory response in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with coronary heart disease (CHD), depending on the tobacco smoking factor.

Materials and methods. The examinations involved 104 male patients aged 45 to 59 years with a diagnosis of COPD with phenotypes A and B in combination with CHD, postinfarction cardiosclerosis and signs of chronic heart failure (CHF) of the 2nd functional class. Patients were divided into two groups: the first included 29 non-smoking patients, the second consisted of 75 smoking patients. All patients were assessed by the tobacco smoking history, a 6-minute walk test, CAT and mMRC questionnaires, spirometry, ultrasound investigation of the heart and blood vessels. Blood levels

of the C-reactive protein (C-RP), fibrinogen, N-terminal fragment of the medullary natriuretic peptide (NT-proBNP) precursor were determined.

Results and discussion. In patients with COPD with concomitant CHD, tobacco smoking was associated with more severe symptoms and severity of dyspnoea (CAT and mMRC questionnaires), worse tolerability of physical activity according to the 6-minute walking test. In the group of smokers, the median vital capacity was 1.26 times lower than in non-smoking patients. The forced vital capacity median in the group of patients with COPD with CHD (II group) was 59.49 % and was 1.18 times statistically significantly lower than in the group of non-smokers (I group) ($t = 5.04, p < 0.05$). The FEV1 index of smokers was 1.15 times statistically significantly lower than that of non-smokers with COPD with CHD ($t = 4.13, p < 0.05$). In patients of I group, the PEF index was 1.29 times ($t = 6.38, p < 0.05$), FEF25 – 1.39 times ($t = 8.04, p < 0.01$), FEF50 – in 1.45 times ($t = 7.84, p < 0.01$), FEF75 – 1.45 times ($t = 5.73, p < 0.05$) were statistically significantly higher than those in smokers (II group). MEF25–75 in II group was statistically significantly lower than in the group of non-smokers (I group) (1.25 times) ($t = 5.60, p < 0.05$). In the group of non-smokers (I group), the median diastolic sizes of the right (DSRA) and left (DSLA) atriums were 1.19 times and 1.04 times lower respectively than those of smokers (II group), respectively. The median thickness of the right ventricular wall (TW RV) was 1.17 times less in patients of Group I than in patients of II group. The values of median basal (B RV) and longitudinal (L RV) right ventricular size in non-smokers COPD and CHD ($n = 29$) were less than those of smokers, at 1.16 and 1.07 times, respectively. The indicator of right ventricular ejection fraction in non-smokers was 1.11 times higher than that of smokers. In the group of smoking patients, pulmonary hypertension (26.9 % of the total observation group and 37.3 % of the smokers group) was detected in 28 patients. The values of the factors of the systemic inflammatory response in the group of smoking patients were higher than in non-smoking patients, namely: the median C-RP was 1.25 times, the median IL-6 1.6 times, the median FG 1.18 times. The concentration of NT-proBNP in smoking COPD patients with CHD was 1.23 times higher than for non-smokers.

Conclusions. In patients with COPD with concomitant CHD, tobacco smoking was associated with worse tolerance to exercise, higher blood concentrations of systemic inflammatory response factors and NT-proBNP ($p < 0.05$); decrease in volumetric and velocity indices of HPV, more pronounced processes of remodelling of blood vessels and right heart.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, ischemic heart disease, pulmonary hypertension, tobacco smoking.

УДК 616.71/.72-002-007.234-008.6-056.257-092

ISSN 1605-7295 (Print)

ISSN 2522-1175 (Online)

Прогредієнтність перебігу остеопенічного синдрому у пацієнтів з коморбідністю остеoarтрозу та ожиріння

Мета роботи — визначення впливу гормональної активності жирової тканини та поліморфізму Bsm1 c.IVS7 G > A, rs1544410 гена рецепторів вітаміну D (VDR) на формування остеопенічних станів у осіб молодого віку з остеoarтрозом (OA) та ожирінням.

Матеріали та методи. Обстежено 96 пацієнтів молодого віку (до 45 років) з сукупним перебігом OA та ожирінням і 34 особи з OA без ожиріння. Антропометричними критеріями ожиріння вважався індекс Кетле або індекс маси тіла (ІМТ). Оцінку функціонального стану опорно-рухового апарату та аналіз показників альгофункціональної активності визначали при використанні тесту-опитувальника WOMAC. Вимірювання мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) проводили за допомогою двохенергетичної рентгенівської абсорбціометрії на апараті HOLOGIC Explorer QDR W Series Bone Densitometer (США). У сироватці крові визначали вміст апеліну-13 (методом ІФА) з використанням набору реактивів Human (Німеччина). Поліморфізм гена досліджували в геномі людини методом полімеразної ланцюгової реакції в режимі реального часу за допомогою набору VDR (Bsm1 c.IVS7 G > A, rs1544410) «Мутація рецептора вітаміну D».

Статистичний аналіз даних проводили з використанням комп'ютерного пакета прикладних програм Stata 12.1; статистичну обробку — з використанням W-критерію Шапіро—Уїлка, Пірсона, а однорідність дисперсій — критерію Левена.

Результати та обговорення. Визначено збільшення рівня адипокіну апеліну-13 у сироватці крові означених пацієнтів, вміст якого залежав від рентгенологічної стадії захворювання та показників альгофункціональної активності за індексом WOMAC та не мав залежності від ІМТ. Також встановлено, що переважна більшість пацієнтів молодого віку з OA та надмірною масою тіла або ожирінням мали несприятливий ВВ-генотип гена VDR, що проявлялося більш тяжкими рентгенологічними стадіями захворювання, розвитком остеопенічних станів та збільшенням вмісту апеліну.

Висновки. Серед хворих на OA та ожиріння доволі часто (45,8 %), порівняно з групою контролю (11,5 %), зустрічається несприятливий варіант ВВ-генотипу мутації G63980A гена VDR, що підтверджується у таких пацієнтів рентгенологічним прогресуванням ураження суглобів та формуванням остеопенічних станів (75,9 %). Перебіг OA в осіб молодого віку з надмірною масою тіла або ожирінням відбувається на тлі підвищення рівня адипоцитокіну апеліну, вміст якого різниться в залежності від поліморфних варіантів гена VDR, не залежить від ступеня ожиріння, але має залежність від рентгенологічної стадії захворювання.

Ключові слова:

остеoarтроз, апелін, ген рецепторів вітаміну D, остеопороз.

Розвиток вторинного остеопорозу (ОП) на сьогодні розглядається як патогенетично обумовлене ускладнення при багатьох захворюваннях внутрішніх органів. При цьому йдеться не тільки про виникнення такої нозології в осіб похилого віку, а й серед молоді, що пов'язують з наявністю захворювань, формування і перебіг яких відбувається з порушеннями кальцієво-фосфорного обміну. Виділено понад 150 хронічних неінфекційних захворювань внутрішніх органів, які тією чи іншою мірою пов'язані з участю іонів кальцію в перебігу означених нозологічних форм [1]. Тобто,



Л.М. Пасієшвілі,
К.І. Терешкін

Харківський національний
медичний університет

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Пасієшвілі Людмила Михайлівна
д. мед. н., проф., зав. кафедри
загальної практики — сімейної
медицини і внутрішніх хвороб

61022, м. Харків, просп. Науки, 4
Тел. (057) 733-84-96
E-mail: pasotoma2017@gmail.com

Стаття надійшла до редакції
28 червня 2018 р.

ці хвороби є потенційно небезпечними для формування вторинного ОП. Серед таких захворювань розглядають цукровий діабет, гіпертонічну хворобу, захворювання травного тракту (хронічний панкреатит, хворобу Крона та неспецифічний виразковий коліт), ревматоїдний артрит тощо.

На сьогодні існують багато наукових праць, в яких визначається роль ожиріння при поєднанні з іншими захворюваннями внутрішніх органів [2]. Така увага до надмірної маси тіла та ожиріння обумовлена збільшенням кількості населення в усьому світі з означеними негараздами та тим впливом ожиріння, що констатується при багатьох коморбідних станах. Однак немає однозначної думки щодо впливу ожиріння на формування вторинного ОП. З одного боку, є припущення, що надмірна маса тіла на початкових етапах її накопичення захищає організм від формування ОП, але при ожирінні III ступеня її розглядають як фактор, що сприяє його формуванню [3]. Водночас не тільки ожиріння слід розглядати як можливий «гарант» або предиктор формування остеопенічних станів. Слід розрізнити вплив його в залежності від захворювання, що з ним поєднується.

Низкою дослідників встановлено, що за наявності остеоартрозу (ОА) ураження кісткової тканини не обмежується тільки хрящовою поверхнею суглоба та його складовими, а одночасно відбувається перебудова та зменшення мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) [4]. Ці зміни можуть виникати навіть у молодому віці, що пов'язують з генетичною схильністю до таких ускладнень.

Встановлено 9 генів-кандидатів, поліморфізм яких може сприяти ранньому формуванню вторинного ОП, серед яких одне з провідних місць належить мутації G63980A гена рецепторів вітаміну D (VDR) [5]. Доведено, що зміна поліморфізму гена з переважанням мінорного алеля V є можливим фактором, що набуває своєї чинності при певних клінічних обставинах [6]. Тобто, формування низки захворювань внутрішніх органів, при яких може проявитися несприятливий алель гена VDR, є потенційно провокаційним щодо нестачі всмоктування означеного вітаміну, тим самим може провокувати розвиток остеопенічних станів.

Мета роботи — визначення впливу гормональної активності жирової тканини та поліморфізму гена VDR на формування остеопенічних станів у осіб молодого віку з остеоартрозом та ожирінням.

Матеріали та методи

Під спостереженням перебували 96 пацієнтів з ОА, який протікав на тлі надмірної маси тіла або

ожиріння (основна група). Вік хворих у середньому по групі становив ($35,5 \pm 0,9$) року; серед обстежених переважали жінки (72–75 %). З метою визначення впливу ожиріння на перебіг ОА була виділена група порівняння — 34 особи з ОА та нормальною вагою із середнім віком ($35,3 \pm 0,8$) років. До контрольної групи увійшли 96 практично здорових осіб, відповідних за основними показниками виділенім групам, що дозволило порівняти поліморфний розподіл за геном VDR.

Верифікація діагнозу проводилась за оцінкою скарг, даних анамнезу, лабораторних показників та інструментальних методів дослідження (рентгенографія суглобів, денситометрія), на підставі наказу МОЗ України від 12.10.2006 р. «Про надання медичної допомоги хворим із остеоартрозом», уніфікованих діагностичних критеріїв Асоціації ревматологів України (2004) та критеріїв, запропонованих Американською колегією ревматологів (ACR 1986 р.) та EULAR 2010 р. перегляду [7–9].

За локалізацією уражених суглобів пацієнти були представлені наступним чином: зміни в колінних суглобах мали 53 пацієнти (55,2 %); кульшових суглобів — 29 осіб (30,2 %); поєднання колінних, кульшових та інших суглобів — 14 (14,6 %). У групі порівняння такий розподіл становив 55,6; 22,2 % та 22,2 % відповідно.

Оцінку функціонального стану опорно-рухового апарату та аналіз показників альгофункціональної активності проводили з використанням тесту-опитувальника WOMAC (Western Ontario and McMaster University) за шкалою ВАШ від 0 до 100 мм [10].

Наявність ожиріння визначали за загальноприйнятими антропометричними показниками критеріїв International Diabetes Federation (IDF, 2005 р.). Антропометричними критеріями ожиріння вважався індекс Кетле або індекс маси тіла (ІМТ).

Вміст гормону жирової тканини апеліну-13 визначали в сироватці крові імуноферментним методом (ІФА) з використанням комерційних тест-систем виробництва Human (Німеччина) на ІФА-аналізаторі Labline-90 (Австрія).

Проведення полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) для виявлення поліморфізмів у геномі людини проводилось за допомогою набору VDR (Bsm1 c.IVS7 G > A, rs1544410) «Мутація рецептора вітаміну D».

Рентгенологічну стадію ОА визначали за Kelgren & Lawrence [11].

Вимірювання МЩКТ проводили за допомогою двохенергетичної рентгенівської абсорбціометрії (DEXA) на апараті HOLOGIC Explorer QDR W Series Bone Densitometer (США). Даний метод

Таблиця 1. Варіанти поліморфізму гена VDR у групах обстежених

BsmI c.IVS7 G > A	Основна група		Група порівняння		Контрольна група	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
bb	19	19,8	10	29,4	39	40,6
Bb	33	34,4	13	38,2	46	47,9
BB	44	45,8	11	32,4	11	11,5

дає змогу оцінити різний стан кісткової тканини в нормі, виявити початкові прояви змін — остеопенію або виражені порушення — ОП. Вимірювання МЩКТ проводили в трьох ділянках: поперековому відділі хребта, проксимальному відділі стегнової кістки і кістках передпліччя [12].

Статистичну обробку результатів вимірювань здійснювали методами варіаційної статистики за допомогою ліцензійного програмного забезпечення Stata 12.1. Для оцінки статистичної достовірності відмінностей між середніми значеннями параметрів у порівнюваних групах проводили шляхом аналізу розподілу досліджуваних показників за допомогою W-критерію Шапіро—Уїлка, а однорідність дисперсій — критерію Левена. Оскільки отримані результати виявилися нормально розподіленими, було розраховано середнє значення та стандартне відхилення. Для оцінки ступеня взаємозв'язку між парами незалежних якісних ознак використовували коефіцієнт вибіркової кореляції Пірсона. Усі методи аналізу та розраховані показники оцінювались при заданому граничному рівні похибки першого роду (α) не вище 5 % ($p < 0,05$). Для оцінки статистичної достовірності відмінностей між середніми значеннями параметрів в умовах нормального розподілу використовували t-тест. Рівень статистичної значимості приймався не нижче 95 % ($p < 0,05$) [13].

Для розрахунку показника відносного ризику розвитку захворювання *odds ratio* (OR), тобто для визначення, наскільки відсутність або наявність певного результату пов'язана з присутністю чи відсутністю певного фактора в конкретній статистичній групі, було використано математичну формулу: $OR = (Pr(c|A) / Pr(nc|A)) / (Pr(c|C) / Pr(nc|C))$ [14].

Результати та обговорення

За ІМТ основна група пацієнтів мала наступний розподіл. Так, надмірна маса тіла була притаманна 35,4 % осіб на ОА; І ступінь ожиріння — 46,9 %, ІІ ступінь — 11,4 % та ІІІ ступінь реєстрували у 6,3 % осіб.

При визначенні вмісту адипоцитокіну апеліну-13 у сироватці крові було встановлено, що у

пацієнтів основної групи рівень означеного показника був достовірно вище ($p < 0,001$; $t > 3,7$), ніж у осіб групи порівняння та контролю: $(70,23 \pm 4,84)$, $(62,07 \pm 3,22)$ та $(56,75 \pm 3,82)$ пг/мл відповідно.

При порівнянні означених величин з ІМТ прямої кореляційної залежності виявлено не було ($r_{xy} < 0,29$). Однак була встановлена пряма кореляційна залежність між рівнем апеліну-13 та індексом WOMAC: високому рівню альгофункціональних обмежень ($W \geq 66,0$ %) було притаманне найбільш виражене значення вмісту адипокіну, ніж у групах з помірним ($W \leq 30,0$ %) та середнім ($W = 30,0 \div 66,0$ %) рівнями.

Також була доведена залежність між рівнем апеліну-13 та рентгенологічною стадією захворювання (табл. 2): достовірне збільшення даного показника визначали у пацієнтів з ОА І ступеня $(70,29 \pm 6,04)$ пг/мл, ІІ ступеня $(77,47^* \pm 4,61)$ пг/мл та ІІІ ступеня $(77,61^* \pm 6,19)$ пг/мл у порівнянні з хворими ІІ ступеня $(62,92 \pm 4,25)$ пг/мл. На нашу думку, означені зміни можна пояснити наступним чином. Так, на початку формування хвороби та при розвиненій клінічній картині відбувається активація синтезу даного адипокіну, а на стадії мінімальних рентгенологічних змін, ймовірно, активація захисних механізмів з метою «придушити» подальший розвиток дистрофічних змін у суглобі.

Визначення поліморфізму гена VDR дозволило отримати наступні зміни (табл. 1). Так, серед хворих на ОА з нормальним ІМТ було визначено збільшення в 2,8 разу кількості осіб з несприятливим ВВ-генотипом. Даний генотип в основній групі перевищував показники контролю майже в 4 рази. Водночас міноральний алель В визначався у 80,2 % основної групи, 70,6 % групи порівняння проти 59,4 % групи контролю.

Виконано клініко-статистичне моделювання (поліноміальний аналіз) нелінійних закономірностей вмісту апеліну-13 у хворих на ОА при різних варіантах поліморфізму гена VDR і отримано залежності з високим ступенем достовірності ($R = 1,0$; $p < 0,05$) для гомозигот по 1-му (bb) та 2-му (BB) алелям. Таким чином, визначені статистичні моделі дають змогу прогнозувати індивідуальний рівень вмісту апеліну-13 залежно від зміни ІМТ, тобто прогнозувати перебіг ОА в осіб з ожирінням (рис. 1).

В-алель у генотипі гена VDR корелював з рентгенологічною стадією захворювання: найбільша кількість пацієнтів мали ІІ (32 особи — 33,3 %) та ІІІ (19 — 19,8 %) рентгенологічні стадії (табл. 2).

При визначенні МЩКТ за даними DEXA у пацієнтів основної групи були встановлені нас-

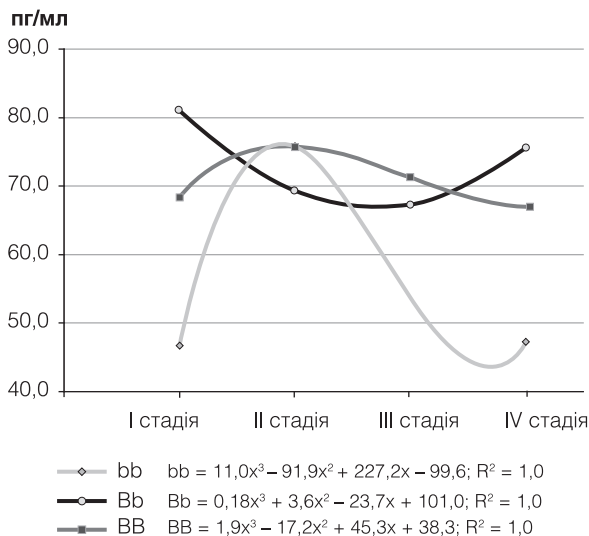


Рис. 1. Залежність вмісту апеліну-13 (Y) від ступеня ожиріння у хворих на ОА з різними варіантами поліморфізму гена VDR (bb, Bb, BB — варіанти генотипу, x — індекс маси тіла)

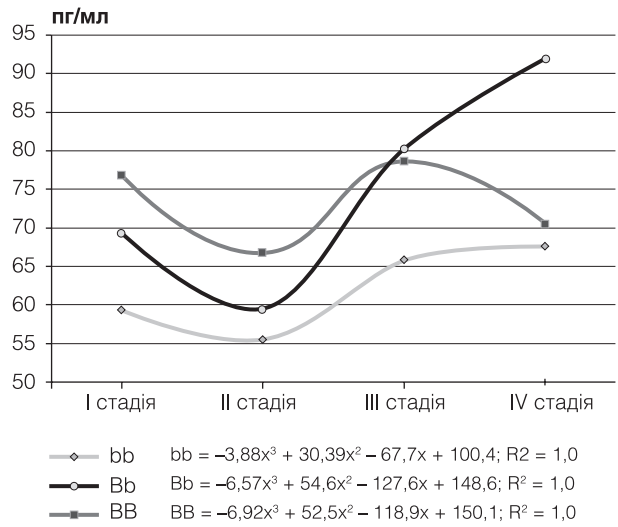


Рис. 2. Клініко-статистичні та аналітичні моделі залежності рівня апеліну-13 при різних рентгенологічних стадіях остеоартрозу залежно від поліморфізму гена VDR

тупні результати: прояви остеопенії реєстрували в 43 осіб (44,8 %) та ОП в 14 випадках (14,6 %); у 40,6 % пацієнтів змін МЩКТ не визначали.

При розподілі показників МЩКТ з урахуванням поліморфізму гена VDR та вмісту апеліну-13 були отримані наступні результати (табл. 3).

Отже, у пацієнтів з нормальним bb-генотипом лише у 26,0 % виявлено порушення структурно-функціонального стану кісткової тканини (остеопенія) на тлі відносно знижених рівнів апеліну-13, що дає підстави визначати, що цей

варіант поліморфізму гена VDR у хворих на ОА та ожиріння є найбільш сприятливим для перебігу захворювання. Можливою метаболічною індивідуальністю таких пацієнтів є відносно зростання вмісту плазматичного апеліну на тлі формування остеопенічних порушень, тоді як проявів остеопорозу не виявлено. Тобто, при варіанті bb-генотипу поліморфізму гена VDR відсутні діагностично та прогностично значимі зміни вмісту апеліну-13 залежно від ступеня деградації суглобового хряща.

Таблиця 2. Рівень апеліну-13 у хворих з поліморфізмом гена VDR залежно від рентгенологічної стадії ОА

Варіанти поліморфізму гена VDR	Рентгенологічні стадії ОА							
	I		II		III		IV	
	Абс.	M ± m, пг/мл	Абс.	M ± m, пг/мл	Абс.	M ± m, пг/мл	Абс.	M ± m, пг/мл
bb (n = 19)	4	59,24 ± 5,09*	6	55,54 ± 4,58*	4	66,09 ± 4,86* [□]	5	67,59 ± 5,18 [□]
Bb (n = 33)	6	69,10 ± 5,43	11	59,38 ± 5,74	10	81,06 ± 4,37 [□]	6	91,72 ± 4,21 [□]
BB (n = 44)	8	76,71 ± 4,37	22	66,69 ± 4,29 [□]	9	78,53 ± 5,41 [□]	5	70,68 ± 3,85*

Примітка. * Достовірна відмінність відповідних показників між гомозиготами по 1-му та 2-му алелям; * між гомозиготами по 1-му алелю та гетерозиготами; * між гомозиготами по 2-му алелю та гетерозиготами; [□] між поточною та попередньою стадією, на рівні не менше p < 0,05.

Таблиця 3. Рівень апеліну-13 (пг/мл) у хворих на ОА та ожиріння при поліморфізмі гена VDR та різних варіантах структурно-функціонального стану кісткової тканини

Ген VDR (варіанти генотипу), M ± m	Загальний вміст апеліну, M ± m	Структурно-функціональний стан кісткової тканини за даними DEXA					
		Остеопенія		Остеопороз		Не порушений	
		Абс.	M ± m	Абс.	M ± m	Абс.	M ± m
bb (n = 19)	61,72 ± 3,18**	5	73,40 ± 4,82	0	—	14	57,54 ± 2,35**
Bb (n = 33)	73,60 ± 4,71	14	71,67 ± 2,84	5	63,96 ± 4,31	14	78,60 ± 2,49
BB (n = 44)	71,39 ± 5,03	24	67,87 ± 2,26	9	65,21 ± 3,42	11	84,13 ± 5,11

Примітка. * Достовірна відмінність відповідних показників між гомозиготами по 1-му та 2-му алелям; * між гомозиготами по 1-му алелю та гетерозиготами; [□] між гомозиготами по 2-му алелю та гетерозиготами; [□] між пацієнтами з остеопенією та остеопорозом, на рівні не менше p < 0,05.

Водночас нами опрацьована поліноміальна модель залежності концентрації апеліну від ступеня деградації суглобового хряща при bb-генотипі осіб з ОА, яка дозволяє відобразити закономірність коливання цього показника: характерна помірна тенденція до зростання при збільшенні ступеня деградації суглобового хряща (рис. 2).

Тобто, вміст апеліну поступово збільшується при I–II рентгенологічних стадіях ОА та достовірно зростає при прогресуванні тяжкості захворювання.

Висновки

Серед хворих на ОА та ожиріння доволі часто (45,8 %) порівняно з контролем (11,5 %) зустрічається несприятливий варіант ВВ-генотипу

гена VDR, що підтверджується рентгенологічним прогресуванням ураження суглобів.

Наявність поліморфного варіанта ВВ-генотипу гена VDR можна розглядати як підґрунтя до формування остеопенічних станів (75,9 %) у хворих на ОА та ожиріння молодого віку.

Перебіг ОА в осіб молодого віку з надмірною масою тіла та ожирінням відбувається на тлі підвищення рівня гормону жирової тканини апеліну, вміст якого різниться при поліморфних варіантах гена VDR.

Рівень апеліну в сироватці крові пацієнтів з ОА на тлі ожиріння не залежить від ступеня ожиріння, але має залежність від рентгенологічної стадії захворювання та альгофункціонального індексу WOMAC.

Конфлікту інтересів немає. Участь авторів: концепція, дизайн дослідження, редагування тексту — Л.М. Пасієшвілі; збір і обробка матеріалу, статистичне опрацювання — К.І. Терешкин.

Список літератури

1. Картель Н.А., Макеева Е.Н., Мезенко А.М. Генетика. Энциклопедический словарь.— Минск: Белорусская наука, 2011.
2. Кобзарь А.И. Прикладная математическая статистика для инженеров и научных работников, 2-е изд., испр.— М.: ФИЗМАТЛИТ, 2012.— 816 с.
3. Моїсеєнко Р.О. Наказ МОЗ «Про надання медичної допомоги хворим із остеоартрозом» // Укр. ревматол. журн.— 2007.— Вип. 27.— № 1.— С. 74—75.
4. Радченко В.А., Костерин С.Б., Дедух Н.В., Побел Е.А. Костная денситометрия в клинической практике // Ортопедия, травматология и протезирование.— 2015.— № 2.— С. 100—108.
5. Altman R., Bosch B., Brune K. et al. Advances in NSAID development: evolution of diclofenac products using pharmaceutical technology // Drugs.— 2015.— Vol. 75 (8).— P. 859—877.
6. Blom A.B., van der Blankenberg P.M., Blankenberg S., Yusuf S. Cytokine targeting in osteoarthritis. The inflammatory hypothesis: any progress in risk stratification and therapeutic targets? // Circulation.— 2009.— Vol. 114.— P. 1557—1560.
7. Castaño Betancourt M.C., Rivadeneira F., Bierma-Zeinsträ S. et al. Bone parameters across different types of hip osteoarthritis and their relationship to osteoporotic fracture risk // Arthritis Rheum.— 2013.— Vol. 65, N 3.— P. 693—700.
8. Chung S.M., Hyun M.H. et al. Novel effects of sarcopenic osteoarthritis on metabolic syndrome, insulin resistance, osteoporosis, and bone fracture: the national survey // Osteoporosis Int.— 2016.— Vol. 8.— P. 2447—2457.
9. Hart D.J., Cronin C. et al. The relationship of bone density and fracture to incident and progressive radiographic osteoarthritis of the knee: the Chingford study // Arthritis Rheum.— 2012.— Vol. 46, N 1.— P. 92—99.
10. Hochberg M.C., Altman R.D., April K.T. et al. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of non-pharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee // Arthritis Care Res.— 2012.— Vol. 64.— P. 465—474.
11. Kellgren J.H., Lawrence J.S. Radiological assessment of osteoarthritis // Ann. Rheum. Dis.— 1957.— Vol. 16 (4).— P. 494—502.
12. Kwok W.Y., Vliet Vlieland T.P.M. et al. Limitations in daily activities are the major determinant of reduced health-related quality of life in patients with hand osteoarthritis // Ann. Rheumatol. Dis.— 2011.— Vol. 70.— P. 139—144.
13. Muraki S., Dennison E., Jameson K. et al. Association of vitamin D status with knee pain and radiographic knee osteoarthritis // Osteoarthritis Cartilage.— 2011.— Vol. 19 (11).— P. 1301—1306.
14. Yang M., Yang B.O., Gan H. et al. Anti-inflammatory effect of 1,25-dihydroxyvitamin D3 is associated with crosstalk between signal transducer and activator of transcription 5 and the vitamin D receptor in human monocytes // Experimental and therapeutic medicine.— 2015.— Vol. 9 (5).— P. 1739—1744.

Л.М. Пасієшвілі, К.І. Терешкин

Харьковский национальный медицинский университет

Прогрессиентность течения остеопенического синдрома у пациентов с коморбидностью остеоартроза и ожирения

Цель работы — определение влияния гормональной активности жировой ткани и полиморфизма Bsm1 c.IVS7 G > A, rs1544410 гена рецепторов витамина D (VDR) на формирование остеопенических состояний у лиц молодого возраста с остеоартрозом (ОА) и ожирением.

Материалы и методы. Обследованы 96 пациентов молодого возраста (до 45 лет) с сочетанным течением ОА и ожирением и 34 человека с ОА и нормальной массой тела. Антропометрические критерии ожирения оценивали при подсчете индекса Кетле или индекса массы тела (ИМТ). Оценку функционального состояния опорно-двигательного аппарата и анализ показателей альгофункциональной активности проводили с использованием тест-опросника WOMAC. Для измерения минеральной плотности костной ткани использовали двухэнергетическую рентгеновскую абсорбциометрию — аппарат HOLOGIC Explorer QDR W Series Bone Densitometer (США). В

сыворотке крови исследовали содержание адипоцитокина апелина-13 (иммуноферментным методом) с использованием набора реактивов Human (Германия). Полиморфизм в геноме человека определяли методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с помощью набора VDR (Bsm1 c.IVS7 G > A, rs1544410) «Мутация рецептора витамина D». Статистический анализ данных проводили с использованием компьютерного пакета прикладных программ Stata 12.1. Статистическая обработка проводилась с помощью W-критерия Шапиро—Уилка, Пирсона, а однородность дисперсий — критерия Левена.

Результаты и обсуждение. Установлено увеличение уровня адипокина апелина-13 в сыворотке крови указанных пациентов, содержание которого зависело от рентгенологической стадии заболевания и показателей альгофункциональной активности по индексу WOMAC и не имело зависимости от ИМТ. Показано, что подавляющее большинство пациентов молодого возраста с ОА и избыточным весом или ожирением имели неблагоприятный вариант ВВ-генотипа гена VDR. При его наличии диагностированы более тяжелые рентгенологические стадии заболевания, развитие остеопенических состояний и увеличение содержания апелина.

Выводы. Среди пациентов с ОА и ожирением довольно часто (45,8 %) относительно группы контроля (11,5 %) встречается неблагоприятный вариант ВВ-генотипа мутации G63980A гена VDR, что подтверждается рентгенологическим прогрессированием поражения суставов и формированием остеопенических состояний (75,9 %). Течение ОА у лиц молодого возраста с избыточным весом или ожирением происходит на фоне повышения уровня адипоцитокина апелина-13, содержание которого изменяется при различных полиморфных вариантах гена VDR, не зависит от степени ожирения, но имеет зависимость от рентгенологической стадии заболевания.

Ключевые слова: остеоартроз, апелин, ген рецепторов витамина D, остеопороз.

L.M. Pasiyeshvili, K.I. Tereshkin

Kharkiv National Medical University

Prognedentiality of osteopenic syndrome course in patients with comorbidity osteoarthritis and obesity

Objective — to determine the influence of hormonal activity of adipose tissue and polymorphism of Bsm1 c.IVS7 G > A, rs1544410 gene of vitamin D receptors (VDR) on the formation of osteopenic conditions in young people with osteoarthritis (OA) and obesity.

Materials and methods. The examinations involved 96 young patients (up to 45 years) with cumulative course of OA and obesity and 34 patients without obesity. The anthropometric criteria of obesity was assessed based on the Quetelet index or the body mass index (BMI). Evaluation of the functional state of the musculoskeletal system and analysis of the algofunctional activity parameters were performed using a test questionnaire WOMAC. Measurements of mineral density of the bone was performed using dual-energy x-ray absorptiometry, which was performed on the HOLOGIC Explorer QDR W Series Bone Densitometer (USA). The adipocytokine levels of apelin-13 in the blood serum was determined (by an immunoenzyme method) using a set of reagents Human (Germany). The determination of polymorphism in the human genome was carried out by polymerase chain reaction in real time using a set of VDR (Bsm1 c.IVS7 G > A, rs1544410) Mutation of the vitamin D receptor. The statistical analysis of data was carried out using a computer package of Stata 12.1 application programs. Statistical processing was carried out using the Shapiro—Wilkie W-test, Pearson, and the homogeneity of variances with the Leven criterion.

Results and discussion. An increase in the adipokine apelin-13 levels in the blood serum was established in these patients, and its levels depended on the X-ray stage of the disease and on the indices of algofunctional activity according to the WOMAC index independently on the BMI. It has been shown that the vast majority of young patients with OA and excessive body mass or obesity had the unfoolable variant ВВ-genotype of VDR. Its presence resulted in the more severe diagnosed X-ray stages of the disease, development of osteopenic states and increase of apelin levels.

Conclusions. Among patients with OA and obesity, an unfavorable variant ВВ-genotype of the G63980A mutation of the VDR is found quite often (45.8 %) relative to the control group (11.5 %), which is confirmed in such patients with radiological progression of joint damage and the formation of osteopenic conditions (75.9 %). The OA course in young adults with overweight or obesity occurs against the background of an increase in the levels of adipocytokine apelin-13, VDR does not depend on the degree of obesity, but has a dependence on the X-ray stage of the disease.

Key words: osteoarthritis, apelin, vitamin D receptor gene, osteoporosis.

Васкулоендотеліальний фактор росту А та поліморфізм G634C гена ВЕФР-А у хворих на гострий інфаркт міокарда

Мета роботи – вивчити асоціацію поліморфних варіантів гена ВЕФР-А (G634C) з факторами серцево-судинного ризику, ступенем коронарного ушкодження, характером структурно-морфологічних змін лівого шлуночка у хворих на гострий інфаркт міокарда з підйомом сегмента ST (ГІМпST).

Матеріали та методи. Обстежено 91 пацієнта з ГІМпST, 70 (76,9 %) чоловіків та 21 (23,1 %) жінку середнього віку ($59,21 \pm 8,92$) року. Рівень ВЕФР-А визначали імуноферментним методом з використанням набору реактивів IBL International GmbH (Німеччина). Дослідження алельного поліморфізму G634C гена ВЕФР-А (rs 2010963) проводили методом полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі. Кров для визначення рівня ВЕФР-А та генетичних досліджень забирали на 7-й день ГІМпST.

Результати та обговорення. Рівень ВЕФР-А у сироватці крові хворих на ГІМпST, яким проведено реперфузійне втручання (ангіопластика/стентування), був достовірно вищим у порівнянні з групою контролю: $160,33 [83,82–299,62]$ пг/мл проти $112,30 [75,45–164,65]$ пг/мл ($p = 0,05$). При генетичному дослідженні визначено достовірне підвищення концентрації цього цитокіну у носіїв генотипу GG $194,10 [115,02–398,86]$ пг/мл у порівнянні з групою генотипу GC $148,44 [68,84–221,28]$ пг/мл ($p = 0,047$). Частота ГІМпST передньої локалізації за наявності генотипу GC була в 2,58 рази вищою, ніж у групі GG-генотипу ($p = 0,027$). У групі генотипу GC виявлено достовірне збільшення кінцево-діастолічного об'єму лівого шлуночка (КДО ЛШ) ($p = 0,049$), кінцево-систоличного об'єму лівого шлуночка (КСО ЛШ) ($p = 0,045$), кінцево-діастолічного розміру лівого шлуночка (КДР ЛШ) ($p = 0,034$), кінцево-систоличного розміру лівого шлуночка (КСР ЛШ) ($p = 0,035$) та маси міокарда лівого шлуночка (ММ ЛШ) ($p = 0,04$).

Висновки. Визначено достовірно вищу концентрацію ВЕФР-А у носіїв генотипу GG у порівнянні з групою GC-генотипу ($p = 0,047$). Наявність генотипу GC у хворих на ГІМпST асоціюється з більш вираженими змінами геометрії ЛШ.

Ключові слова:

гострий інфаркт міокарда з підйомом сегмента ST, поліморфізм G634C гена ВЕФР-А (rs 2010963), васкулоендотеліальний фактор росту А.

Один з важливих та специфічних факторів, що регулює процеси ангіо- та артеріогенезу після перенесеного гострого інфаркту міокарда (ГІМ) є васкулоендотеліальний фактор росту А (ВЕФР-А), який синтезується ендотеліоцитами, судинними гладком'язовими клітинами та макрофагами у відповідь на ішемію тканин. Це потужний мітоген, який сприяє виживанню ендотеліальних клітин, підвищує проникність стінки судин, регулює та прискорює розвиток колатерального кровообігу ішемізованого міокарда. ВЕФР-А впливає на підвищення щільності капілярної мережі, сприяє зменшенню розміру інфаркту міокарда в моделях на тваринах [5]. Низка досліджень показали, що у хворих на ГІМ спостерігається підвищена концентрація ВЕФР-А у порівнянні із здоровими людьми [9, 10]. Однак незаперечним є той факт, що синтез ВЕФР-А у відповідь на стандартні стимули різниться у людей,



**М.П. Копиця,
І.М. Кутя**

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

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Копиця Микола Павлович
д. мед. н., зав. відділу профілактики та лікування невідкладних станів гострого інфаркту міокарда

61039, м. Харків, просп. Л. Малої, 2А
E-mail: n_kopitsa@ukr.net

Стаття надійшла до редакції
25 червня 2018 р.

причому в популяції зустрічаються як стабільно низько продукуючі, так і високо продукуючі фенотипи при незмінній структурі синтезованого білка, що є генетично обумовленим [6].

Ген ВЕФР-А розташований на 6р21.3 хромосомі, має вісім екзонів, відокремлених сімома ітронами. Виділено близько 20 поліморфізмів, найбільше в промоторі 5'- та 3'-нетрансльованій ділянці (UTR). Функціональні дослідження показали, що низка варіантів гена ВЕФР-А корелює з рівнем експресії мРНК та кодуючого ним білка [18].

Мета роботи — вивчити асоціацію поліморфних варіантів гена ВЕФР-А (G634C) з факторами серцево-судинного ризику, ступенем коронарного ушкодження, характером структурно-морфологічних змін лівого шлуночка у хворих на ГІМ з підйомом сегмента ST (ГІМпST).

Матеріали та методи

До дослідження було залучено 91 пацієнта з ГІМпST, 70 (76,9 %) чоловіків та 21 (23,1 %) жінку середнього віку ($59,21 \pm 8,92$) року. Пацієнти були госпіталізовані у 2016–2017 рр. у відділення інтенсивної терапії ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України» протягом перших трьох діб ГІМпST після стентування інфаркт-залежної коронарної артерії, яке проводили в Інституті загальної та невідкладної хірургії імені В.Т. Зайцева та КЗОЗ «Обласна клінічна лікарня — Центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф». Групу контролю склали 12 практично здорових осіб, порівнянних за віком та статтю, які не мали скарг і будь-яких клінічно значущих відхилень з боку серцево-судинної системи.

Діагноз ГІМпST встановлювали відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів з діагностики та лікування хворих на ГІМпST (2017 р.) [4] та Наказу МОЗ України № 455 від 02.07.2014 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при гострому коронарному синдромі з елевацією сегмента ST». Дослідження проводили відповідно до положення Гельсінської декларації, протокол дослідження узгоджено з комісією з питань етики та деонтології ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України» (протокол № 6 від 30.05.2017 р.). Усі обстежені отримували медикаментозну терапію відповідно до діючих рекомендацій (β-адреноблокатори, подвійна антитромбоцитарна терапія, статини, інгібітори АПФ). Розподіл тактики ревазуляризації виглядав наступним чином: 57 пацієнтам було проведено первинне черезшкірне коронар-

не втручання (ЧКВ) у вигляді стентування інфаркт-залежної коронарної артерії, 22 — тромболітична терапія з наступним ЧКВ, 6 — тромболітична терапія фібринспецифічним препаратом «Металізе» (tenecteplase), 6 пацієнтам не було проведено ревазуляризацію через відсутність технічних можливостей виконання ангіопластики стентуванням.

Ультразвукове дослідження пацієнтів проводили на 3–5-й день госпіталізації на апараті Medison Sono Ace X6 (Корея), оцінювали кінцево-діастолічний (КДО) та кінцево-систоличний (КСО) об'єм лівого шлуночка (ЛШ), кінцево-систоличний (КСД) та кінцево-діастолічний (КДД) діаметри ЛШ, масу міокарда ЛШ (ММ ЛШ), фракцію викиду (ФВ) ЛШ за Сімпсоном, діаметр лівого передсердя (ДЛП), діастолічну дисфункцію ЛШ — максимальну швидкість раннього діастолічного наповнення E (м/с), максимальну швидкість передсердного діастолічного наповнення A (м/с), їх співвідношення E/A.

Дослідження алельного поліморфізму G634C гена ВЕФР-А (rs 2010963) проводили методом полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі з використанням наборів реактивів виробництва «Синтол» (РФ) у лабораторії імунобіохімічних і молекулярно-генетичних досліджень ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України».

Рівень ВЕФР-А визначали імуноферментним методом з використанням набору реактивів IBL International GmbH (Німеччина) у лабораторії імунобіохімічних і молекулярно-генетичних досліджень ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України». Кров для визначення ВЕФР-А у сироватці забирали на 7-й день ГІМпST. Рівень ВЕФР-А в основній групі склав $160,33 [83,82–299,62]$ пг/мл, у контрольній — $112,30 [75,45–164,65]$ пг/мл, що мало достовірні відмінності ($p = 0,05$). Артеріальну гіпертензію було діагностовано, якщо систолічний артеріальний тиск пацієнта склав > 140 мм рт. ст. та / або діастолічний артеріальний тиск > 90 мм рт. ст. згідно з рекомендаціями Європейської спілки кардіологів з діагностики та лікування артеріальної гіпертензії, 2013. Статистичну обробку отриманих даних проведено за допомогою пакета програм Statistica 8.0 (Stat Soft Inc, США), Microsoft Office Excel 2003. Дані представлені у вигляді медіани (Me), значеннями верхнього (UQ) та нижнього (LQ) квартилей вибірки, а також у вигляді середнього \pm стандартна похибка середнього ($M \pm s$). Для оцінки міжгрупових відмінностей застосовували U-критерій Манна–Уїтні, χ^2 , відношення шансів (ВШ).

Таблиця 1. Клінічна характеристика пацієнтів обох груп залежно від генотипів поліморфних варіантів G634C гена ВЕФР-А (rs 2010963), абс. (%)

Показник	GG	GC	χ^2 (p)
	N = 48 (52,7)	N = 43 (47,3)	
Вік, роки	59,4 ± 8,6	59,0 ± 9,4	0,827
Стать, ч./ж.	37 (77,1)/11 (22,9)	33 (76,7)/10 (23,3)	0,001 (p = 0,97)
Артеріальна гіпертензія	43 (89,6)	35 (81,4)	1,24 (p = 0,265)
Цукровий діабет 2 типу	12 (25,0)	13 (30,2)	0,31 (p = 0,577)
Куріння	20 (41,6)	16 (37,2)	0,19 (p = 0,664)
Обтяжена спадковість за ІХС	33 (68,8)	26 (60,5)	0,68 (p = 0,409)
ІХС до 55 років	18 (37,5)	18 (41,9)	0,18 (p = 0,671)
ІМТ ≥ 25 кг/м ²	41 (85,4)	33 (76,7)	1,12 (p = 0,289)
САТ ≥ 140 мм рт. ст.	16 (33,3)	16 (37,2)	0,15 (p = 0,699)
ДАТ ≥ 90 мм рт. ст.	6 (12,5)	13 (30,2)	4,32 (p = 0,038)
Стабільна стенокардія в анамнезі	15 (31,3)	20 (46,5)	2,23 (p = 0,135)
Нестабільна стенокардія до ІМ	17 (35,4)	19 (44,2)	0,73 (p = 0,393)
ІМ в анамнезі	8 (16,7)	8 (18,6)	0,06 (p = 0,808)

Таблиця 2. Клініко-біохімічна характеристика пацієнтів обох груп залежно від генотипів поліморфних варіантів G634C гена ВЕФР-А (rs 2010963) (M ± δ)

Показник	GG	GC	M-U, p
	N = 48 (52,7 %)	N = 43 (47,3 %)	
ЗХ, ммоль/л	5,14 ± 1,49	4,93 ± 1,19	0,799
ХСЛПНЩ, ммоль/л	3,11 ± 1,30	2,96 ± 1,00	0,897
ХСЛПВЩ, ммоль/л	1,19 ± 0,27	1,18 ± 0,21	0,678
ТГ, ммоль/л	1,86 ± 0,93	1,72 ± 0,34	0,354
Креатинін, мкмоль/л	98,95 [84,95—113,60]	100,20 [88,00—117,10]	0,946
Кліренс креатиніну (Кокрофт—Голт), мл/хв/1,73 м ²	71,50 [60,50—89,50]	72,00 [59,00—91,00]	0,970
КФК, ммоль/л	129,20 [44,90—319,10]	81,80 [44,90—275,80]	0,448
Тропонін, нг/мл	16,75 [5,41—115,00]	23,70 [6,34—75,50]	0,408
ВЕФР-А, пг/мл	194,10 [115,02—398,86]	148,44 [68,84—221,28]	0,047

Для всіх видів аналізу відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

Результати та обговорення

Розподіл алелів і генотипів за поліморфним маркером G634C гена ВЕФР-А (rs 2010963) у хворих на ГІМпСТ відповідав закону Харді—Вейнберга. Спостерігалась наступна частота алелів: G — 76 % та C — 24 %, генотипів GG, GC — 52 % та 48 %. Гомозиготи за генотипом CC не виявили, тому подальший аналіз проводився в двох групах: у носіїв GG (n = 48) та GC-генотипу (n = 43).

При проведенні порівняльного аналізу хворих на ГІМпСТ у групі з генотипом GC достовірно частіше зустрічались підвищені показники ДАТ (p = 0,038). Статистично значущих відмінностей для інших факторів серцево-судинного ризику не було виявлено.

При оцінюванні показників рівнів ВЕФР-А було визначено достовірне підвищення концентрації цього цитокіну в носіїв генотипу GG 194,10 [115,02—398,86] пг/мл у порівнянні з володарями генотипу GC 148,44 [68,84—221,28] пг/мл (p = 0,047) (табл. 1). Отримані дані співпадають

з результатами попередніх досліджень, де показано, що генотип GG асоціюється з підвищеною концентрацією ВЕФР-А у сироватці крові пацієнтів [18]. В іншому дослідженні, проведеному на популяції здорових людей, різниці між носіями поліморфних варіантів гена ВЕФР-А (rs 2010963) виявлено не було [7].

При аналізі біохімічних показників у хворих на ГІМпСТ не знайдено зв'язку між генотипами поліморфних варіантів G634C гена ВЕФР-А (rs 2010963) та показниками ліпідного обміну, концентрацією та кліренсом креатиніну. Також не спостерігалось достовірних відмінностей у показниках кардіоспецифічних ферментів, таких як тропонін, креатин-фосфокіназа (КФК) (табл. 2).

Аналіз локалізації ГІМпСТ виявив, що в носіїв генотипу GC достовірно частіше ушкоджувалась передня стінка ЛШ, ВШ = 2,58; 95 % ДІ [1,09—5,82] (p = 0,027) у порівнянні з групою генотипу GG, де пацієнти здебільшого мали задню локалізацію ГІМпСТ, ВШ = 2,58; 95 % ДІ [1,09—5,82] (p = 0,027). Як відомо, ураження передньої стінки ЛШ має більш несприятливий перебіг хвороби, частіше призводить до дилатації

Таблиця 3. Клініко-інструментальна характеристика інфаркту міокарда обстежених хворих залежно від генотипів поліморфних варіантів G634C гена ВЕФР-А (rs 2010963)

Показник	GG N = 48 (52,7 %)	GC N = 43 (47,3 %)	χ^2 (p)	ВШ 95 % ДІ
<i>Локалізація інфаркту міокарда</i>				
Передній ІМ	19 (39,6 %)	27 (62,8 %)	4,89 (p = 0,027)	2,58 [1,09—5,82]
Задній ІМ	29 (60,4 %)	16 (37,2 %)	4,89 (p = 0,027)	
<i>Ступінь коронарного ушкодження за даними СКГ</i>				
Одна КА > 50 %	18 (37,5 %)	17 (39,5 %)	0,04 (p = 0,842)	
Дві КА > 50 %	10 (20,8 %)	11 (25,6 %)	0,29 (p = 0,591)	
Три КА > 50 %	19 (39,6 %)	13 (30,2 %)	0,87 (p = 0,351)	
<i>Дані ультразвукового дослідження</i>				
КДД ЛШ, см	5,37 ± 0,63	5,68 ± 0,74		p = 0,034
КСД ЛШ, см	3,61 ± 0,60	3,92 ± 0,78		p = 0,035
КДО ЛШ, см	139,22 ± 36,16	154,73 ± 38,01		p = 0,049
КСО ЛШ, см	62,03 ± 21,85	71,68 ± 23,45		p = 0,045
ФВ ЛШ, см	52,58 ± 13,48	52,98 ± 9,58		p = 0,544
ММ ЛШ, г	214,27 ± 75,43	249,97 ± 87,68		p = 0,0397
Е/А	0,95 ± 0,69	1,00 ± 0,38		p = 0,299

порожнини та дисфункції ЛШ, що надалі зумовлює розвиток серцевої недостатності (СН) [11]. При порівнянні ехокардіографічних показників у групі GC-генотипу спостерігалось достовірне збільшення КДО ЛШ (p = 0,049), КСО ЛШ (p = 0,045), КДР ЛШ (p = 0,034), КСР ЛШ (p = 0,035) та маси міокарда ЛШ (p = 0,04) (табл. 3). Це свідчить про несприятливу структуру раннього післяінфарктного ремоделювання міокарда у пацієнтів з генотипом GC. Як відомо, раннє ремоделювання ЛШ реєструється в перші 24–72 год та до 14 діб від початку ГІМ. Ступінь вираженості процесу залежить від величини ураження міокарда, рівня пошкодження коронарного русла, стану тканинної перфузії та збереження життєздатного міокарда в зоні некрозу [11].

У дослідженні Han X. та співавт. (2015) показано, що наявність С алеля поліморфного G634C гена ВЕФР-А (rs 2010963) асоційовано з виникненням ішемічної хвороби серця (ІХС) (ВШ = 1,54; 95 % ДІ = 1,07–2,22), при генотипі CC ризик виникнення ІХС збільшується в 2,44 рази [18]. Результати, представлені Lei Li та співавт. (2016), узгоджуються з попередніми та підтверджують зв'язок поліморфізму rs 2010963 (G634C) з розвитком ІХС. Суб'єкти з варіантами генотипів (CG/GG) мали знижений ризик розвитку ІХС у порівнянні з генотипом CC (ВШ = 0,78; 95 % ДІ = 0,62–0,99 (p = 0,049) [13]. Поліморфізм G634C гена ВЕФР-А асоціюється з несприятливим виходом у хворих, що перенесли ГІМ. Так, Douvaras P. та співавт. (2009) показали, що носійство генотипу CC асоційовано з виникненням СН у хворих, що перенесли ГІМ. Автори виявили, що носії генотипу CC мали в 7 разів вищий ризик розвитку СН зі зниженою

ФВ ЛШ у порівнянні з генотипом GC (p = 0,016) та в 5 разів вищий ризик розвитку СН, ніж у носіїв генотипу GG (p = 0,05) [3]. Petrovic D. та співавт. (2007) виявили, що генотип CC може бути фактором ризику розвитку ГІМ у пацієнтів з цукровим діабетом (ЦД) 2 типу в порівнянні з CG/GG-генотипами (17,5 проти 9,2 %; p = 0,019) [16]. Результати дослідження P. Vander Meer (2005) показали, що наявність CC-генотипу гена ВЕФР-А асоційована з несприятливим клінічним перебігом у хворих на ХСН [15]. Цей генотип був пов'язаний з більш низькою концентрацією ВЕФР-А в сироватці крові, що свідчить про вплив поліморфізму гена ВЕФР-А на продукцію кодуючого ним білка. У більшості вищенаведених досліджень саме алель С асоціюється з вищим ризиком розвитку ІХС [13, 18], СН [3, 15], ризиком виникнення ГІМ у пацієнтів з ЦД 2 типу [16] та прогресуванням СН [3].

Висновки

1. Визначено достовірно вищу концентрацію ВЕФР-А у носіїв генотипу GG у порівнянні з володарями генотипу GC (p = 0,047).

2. Встановлено, що носійство генотипу GC у хворих на ГІМпST асоціюється з більш вираженими змінами геометрії ЛШ.

3. За наявності генотипу GC більш ніж у 2,5 рази підвищується ризик розвитку переднього інфаркту міокарда (p = 0,027).

Перспективи подальших досліджень. Планується подальше спостереження за обстеженими хворими для визначення характеру пізнього післяінфарктного ремоделювання залежно від несприятливого поліморфізму GC гена ВЕФР-А (rs 2010963).

Конфлікту інтересів немає. Участь авторів: концепція і дизайн дослідження, редактування статті — М.П. Копиця; збір та обробка матеріалу, статистична обробка даних, написання тексту — І.М. Кутя.

Список літератури

- Berezin A.E. Predictive Role of Circulating Vascular Endothelial Growth Factor-1 in Patients with Cardiovascular Diseases // J. Dis. Markers.— 2014.— N 1 (3).— P. 1—6.
- Bodi V. et al. Prediction of Reverse Remodeling at Cardiac MR Imaging Soon after First ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: Results of a Large Prospective Registry // Radiology.— 2016.— N 278.— P. 54—63.
- Douvaras P., Antonatos D.G., Kekou K. et al. Association of VEGF gene polymorphisms with the development of heart failure in patients after myocardial infarction // Cardiology.— 2009.— Vol. 114 (1).— P. 11—18.
- ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation // Eur. Heart J.— 2017.— Vol. 66.— P. 1—66. doi:10.1093/eurheartj/ehx393.
- Hagikura K., Fukuda N., Yokoyama S., Yuxin L. et al. Low invasive angiogenic therapy for myocardial infarction by retrograde transplantation of mononuclear cells expressing the VEGF gene // Int. J. Cardiol.— 2010.— N 142.— P. 56—64.
- Heba H. Al-Habboubi, Mai S. Sater, Ahmad W. Almawi, Ghada M. Al-Khateeb, Wassim Y. Almawi. Contribution of VEGF polymorphisms to variation in VEGF serum levels in a healthy population // Eur. Cytokine Netw.— 2011.— Vol. 22 (3).— P. 154—158.
- Heeschen C., Dimmeler S., Hamm C.W. et al. CAPTURE (c7E3 Anti-Platelet Therapy in Unstable REfractory angina) Investigators: Prognostic significance of angiogenic growth factor serum levels in patients with acute coronary syndromes // Circulation.— 2003.— N 107.— P. 524—530.
- Hervas A. et al. Intracoronary Infusion of Thioflavin-S to Study Microvascular Obstruction in a Model of Myocardial Infarction // Rev. Esp. Cardiol.— 2015.— N 68.— P. 928—934.
- Hojo Y., Ikeda U., Zhu Y. et al. Expression of vascular endothelial growth factor in patients with acute myocardial infarction // J. Am. Coll. Cardiol.— 2000.— N 35.— P. 968—973.
- John Sutton M., Scott C.N. A prediction role for left ventricular dilatation post-MI? // Eur. Heart J.— 2002.— Vol. 23.— P. 509—511.
- Kondo H., Ninomiya T., Hata J. et al. Angiotensin I-Converting Enzyme Gene Polymorphism Enhances the Effect of Hypercholesterolemia on the Risk of Coronary Heart Disease in a General Japanese Population: The Hisayama Study // J. Atheroscler. Thromb.— 2014.— P. 1—14.
- Lei Li, Yongquan Pan, Dongming Zhang. Association of Genetic Polymorphisms on Vascular Endothelial Growth Factor and its Receptor Genes with Susceptibility to Coronary Heart Disease // Med. Sci. Monit.— 2016.— N 22.— P. 31—40. doi: 10.12659/MSM.895163
- Niu J., Han X., Qi H. et al. Correlation between vascular endothelial growth factor and long-term prognosis in patients with acute myocardial infarction // Experimental and Therapeutic Medicine.— 2016.— Vol. 12 (1).— P. 475—479. doi: 10.3892/etm.2016.3286.
- Petrovic D., Verhovc R., Globocnik Petrovic M. et al. Association of vascular endothelial growth factor gene polymorphism with myocardial infarction in patients with type 2 diabetes // Cardiology.— 2007.— Vol. 107 (4).— P. 291—295.
- Shimokawahara H., Jougasaki M., Setoguchi M. et al. Relationship between vascular endothelial growth factor and left ventricular dimension in patients with acute myocardial infarction // J. Cardiol.— 2014.— Vol. 64 (5).— P. 360—365. doi: 10.1016/j.jjcc.2014.02.017.
- Vander Meer P., De Boer R.A., White H.L. et al. The VEGF +405 CC promoter polymorphism is associated with an impaired prognosis in patients with chronic heart failure: a MERIT-HF substudy // J. Cardiol. Fail.— 2005.— N 11 (4).— P. 279—284. PMID: 15880336.
- Watson C.J., Webb N.J., Bottomley M.J., Brenchley P.E.C. Identification of polymorphisms within the vascular endothelial growth factor (VEGF) gene: correlation with variation in VEGF protein production // Cytokine.— 2000.— N 12 (8).— P. 1232—1235. doi: 10.1006/cyto.2000.0692
- Xia Han, L. Liu, J. Niu, J. Yang, Z. Zhang. Association between VEGF polymorphisms (936c/t, -460t/c and -634g/c) with haplotypes and coronary heart disease susceptibility // Int. J. Clin. Exp. Pathol.— 2015.— N 8 (1).— P. 922—927. www.ijcep.com.

Н.П. Копица, И.Н. Кутя

ГУ «Национальний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», Харків

Васкулоендотеліальний фактор росту А і поліморфізм G634C гена ВЭФР-А у больних с острым інфарктом міокарда

Цель работы — изучить ассоциацию полиморфных вариантов гена ВЭФР-А (G634C) с факторами сердечно-сосудистого риска, степенью коронарного повреждения, характером структурно-морфологических изменений миокарда левого желудочка у больних с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ОИМпST).

Материалы и методы. Обследован 91 пациент с ОИМпST, 70 (76,9 %) мужчин и 21 (23,1 %) женщина, средний возраст (59,21 ± 8,92) года. Уровень ВЭФР-А определяли иммуноферментным методом с использованием набора реактивов IBL International GmbH (Германия). Исследование аллельного полиморфизма G634C гена ВЭФР-А (rs 2010963) проводили методом полимеразной цепной реакции в реальном времени. Кровь для определения уровня ВЭФР-А и генетических исследований набирали на 7-й день ОИМпST.

Результаты и обсуждение. Уровень ВЭФР-А в сыворотке крови больних с ОИМпST, которым проведено реперфузионное вмешательство (ангиопластика/стентирование), был достоверно выше в сравнении с группой контроля 160,33 [83,82—299,62] пг/мл против 112,30 [75,45—164,65] пг/мл (p = 0,05). При генетическом исследовании установлено достоверное повышение концентрации этого цитокина у носителей генотипа GG 194,10 [115,02—398,86] пг/мл в сравнении с группой генотипа GC 148,44 [68,84—221,28] пг/мл (p = 0,047). Частота ОИМпST передней локализации при наличии генотипа GC в 2,58 раза выше, чем у носителей GG-генотипа (p = 0,027). В группе GC-генотипа выявлено достоверное увеличение конечно-диастолического объема левого желудочка (КДО ЛЖ) (p = 0,049), конечно-систолического объема левого желудочка (КСО ЛЖ) (p = 0,045), конечно-диастолического размера левого желудочка (КДР ЛЖ) (p = 0,034), конечно-систолического размера левого желудочка (КСР ЛЖ) (p = 0,035) и массы миокарда левого желудочка (ММ ЛЖ) (p = 0,04).

Выводы. Определено достоверное увеличение концентрации ВЭФР-А у носителей генотипа GG в сравнении с группой GC-генотипа (p = 0,047). Наличие генотипа GC у больних с ОИМпST ассоциируется с более выраженными изменениями геометрии ЛЖ.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, полиморфизм G634C гена ВЭФР-А (rs 2010963), васкулоендотеліальний фактор росту А.

M.P. Kopytsya, I.M. Kutya

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

Vascular endothelial growth factor A and G634C polymorphism of the VEGF-A gene in patients with acute myocardial infarction

Objective – to investigate the association of polymorphic variants of the gene VEGF-A (G634C) with the cardiovascular risk factors, with the severity of coronary damage, character of structural and morphological changes of the left ventricular myocardium in patients with acute myocardial infarction with ST segment elevation.

Materials and methods. The examinations involved 91 patients with acute myocardial infarction with ST segment elevation (STEMI), 70 (76.9 %) men and 21 (23.1 %) women, the mean age of (59.21 ± 8.92) years. The VEGF-A level was determined by the enzyme immunoassay using a set of reagents IBL International GmbH (Germany). The study of gene polymorphism G634C of the VEGF-A (rs 2010963) was carried out by polymerase chain reaction (PCR) in real time. Blood sampling was done on day 7 of STEMI.

Results and discussion. The blood serum levels of VEGF-A in patients with STEMI, who underwent reperfusion surgery (angioplasty/stenting) was significantly higher in comparison with the control group 160.33 [83.82– 299.62] pg/ml vs. 112.30 [75.45–164.65] pg/ml ($p = 0.05$). Genetic analyses showed significant increase of this cytokine in the GG genotype: 194.10 [115.02–398.86] pg/ml in comparison with the GC-genotype: 148.44 [68.84–221.28] pg/ml ($p = 0.047$). The STEMI of anterior localization frequency in the GC-genotype is 2.58 times higher than in the GG-genotype carriers ($p = 0.027$). GC-genotype showed a significant increase of the left ventricular EDV ($p = 0.049$), the left ventricular ESV ($p = 0.045$), the left ventricular EDD ($p = 0.034$), the left ventricular ESD ($p = 0.035$) and the left ventricular myocardial mass ($p = 0.04$).

Conclusions. A significant increase of the VEGF-A levels was determined in the GG-genotype in comparison with the GC-genotype group ($p = 0.047$). The presence of GC-genotype in patients with STEMI is associated with more pronounced changes of left ventricle geometry.

Key words: acute myocardial infarction with ST segment elevation, G634C polymorphism of the VEGF-A gene (rs 2010963), vascular endothelial growth factor A.

УДК 616.314.17-008-092:616.12:616.24:575.174.019.3

Зв'язок поліморфізму G894T гена eNOS із розвитком патології пародонта у хворих з бронхокардіальними захворюваннями

Мета роботи — встановлення можливого асоціативного зв'язку поліморфізму G894T гена eNOS із ризиком розвитку патології в пародонті пацієнтів на тлі хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) та ішемічної хвороби серця (ІХС).

Матеріали та методи. Було обстежено 171 хворого (115 пацієнтів з ХОЗЛ у поєднанні з ІХС, 29 пацієнтів з ІХС, 27 хворих на ХОЗЛ) та 20 соматично здорових осіб. Методи дослідження: клінічний стоматологічний, полімеразна ланцюгова реакція.

Результати та обговорення. Виявлено, що серед хворих з пародонтитом переважали носії генотипів G894T та T894T ($p_{\chi^2} = 0,0001$). Гетерозиготний генотип G894T мали 75,9 % хворих з пародонтитом та 36,8 % осіб контрольної групи без нього, а гомозиготний генотип T894T виявлявся у 12,7 % хворих та 5,3 % осіб контрольної групи. Це вказує на те, що пацієнти з коморбідною патологією, що є носіями генотипу GG, мають підвищений ризик розвитку атрофічних змін у тканинах пародонта, тоді як генотип TT асоціюється з розвитком запальних процесів у тій же категорії суб'єктів.

Висновки. У розвитку патології тканин пародонта пацієнтів з кардіопульмональною патологією певне значення може мати наявність поліморфізму G894T гена eNOS, що стає прогностично важливою ознакою у формуванні групи ризику.

Ключові слова:

поліморфізм гена eNOS, хронічне обструктивне захворювання легень, ішемічна хвороба серця, пародонт.

За сучасними уявленнями, патологічні зміни в тканинах пародонту мають мультифакторну природу, що пов'язано з впливом на них як зовнішніх, так і внутрішніх факторів, зокрема генетичних [4]. Більш ніж половина пацієнтів, що звертаються за пародонтологічною допомогою, мають захворювання внутрішніх органів, що підтверджує наявність патогенетичних взаємозв'язків між станом пародонту і соматичним статусом організму [8]. Існують низка робіт, що доводять безпосередній зв'язок патологічних змін у тканинах ясен з такими патологіями, як хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) та ішемічна хвороба серця (ІХС), що пов'язано з їх функційною єдністю [5, 7].

Оскільки основними ланками патогенезу ХОЗЛ, ІХС і хронічного генералізованого пародонтиту є гіпоксія, порушення метаболізму оксиду азоту й ендотеліальна дисфункція, а також поліморфізм генів може робити загальний внесок у відносний ризик сприйнятливості і тяжкості захворювання, стає актуальним вивчення поліморфізму гена ендотеліальної синтази оксиду азоту (eNOS) [1].

Мета роботи — встановлення можливого асоціативного зв'язку поліморфізму G894T гена eNOS із ризиком розвитку патології в пародонті пацієнтів на тлі ХОЗЛ та ІХС.

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

**Н.Ю. Ємельянова,
В.Ю. Гальчинська,
Т.М. Бондар**

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

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Ємельянова Наталія Юрївна
к. мед. н., ст. наук. співр. відділу комплексного зниження ризику хронічних неінфекційних захворювань

61039, м. Харків, просп. Л. Малої, 2А
Тел. (098) 834-24-29
E-mail: natadenta@gmail.com

Стаття надійшла до редакції
4 вересня 2018 р.

Таблиця 1. Частота алелів та генотипів поліморфізму G894T гена eNOS у групі обстежених хворих (об'єднана група) та групі контролю

Алель та генотип	Обстежені хворі (n = 171)	Група контролю (n = 20)	χ^2	p_{χ^2}	OR	95 % CI
Розподіл алелів та генотипів поліморфізму G894T гена eNOS						
<i>Мультиплікативна модель</i>						
G894	0,5	0,75	8,97	0,003	0,33	0,16—0,70
T894	0,5	0,25			3,0	1,42—6,33
<i>Загальна модель</i>						
G894G	0,147	0,550	19,05	0,0007	0,14	0,05—0,38
G894T	0,706	0,400			3,60	1,39—9,34
T894T	0,147	0,050			3,28	0,42—25,58
<i>Аддитивна модель (тест Кохрана—Армітаджа)</i>						
G894G	0,147	0,550	13,83	0,0002	0,14	0,05—0,38
G894T	0,706	0,400			3,60	1,39—9,34
T894T	0,147	0,050			3,28	0,42—25,58

Матеріали та методи

Було обстежено 171 хворого (115 пацієнтів з ХОЗЛ у поєднанні з ІХС, 29 пацієнтів з ІХС, 27 пацієнтів з ХОЗЛ) та 20 соматично здорових осіб. Верифікація соматичних діагнозів проводилась у клініці ДУ «Інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України» відповідно до національних стандартів та положень, сформульованих у документі GOLD (Global initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) 2011—2015 pp. і Європейським товариством кардіологів [2, 3].

Усі пацієнти підписували інформовану згоду на участь у дослідженні. Параметрами виключення з дослідженнями були вік старше 65 років, тяжка супутня патологія (злоякісні новоутворення, захворювання залоз внутрішньої секреції, цукровий діабет 2 типу, хронічний пієлонефрит), хірургічне та терапевтичне лікування у лікаря-пародонтолога останні 6 міс.

При стоматологічному огляді враховували стан слизової оболонки порожнини рота, тканин пародонта з визначенням пародонтальних індексів.

Дослідження поліморфізмів проводили методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) з подальшим аналізом довжини рестрикційних фрагментів за допомогою електрофорезу в агарозному гелі.

Геномну ДНК виділяли з периферичної крові за допомогою комерційного набору «ДНК-Сорб-В». Цільну кров брали в стерильну пробірку з антикоагулянтом (ЕДТА). Поліморфні варіанти поліморфізму G894T (rs1799983, Asp298Glu) гена eNOS визначали із застосуванням праймерів виробництва Thermo Scientific, Литва:

F 5'-AAGGCAGGAGACAGTGGATGGA-3'

R 5'-CCCAGTCAATCCSTTTGGTGCTCA-3'.

Продукти ампліфікації фрагментів ДНК гена eNOS підлягали гідролітичному розщепленню за допомогою ендонуклеази рестрикції Ban II [6].

Подальша візуалізація зразків ДНК або її фрагментів проводилася за допомогою транслюмінатора ЕСХ-15.М (Франція). Результат документувався за допомогою відеосистеми GEL IMAGER 2.

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою стандартних підходів, що використовуються при проведенні популяційно-генетичних досліджень. Тест на відповідність вибірки рівновазі Харді—Вайнберга проводили з використанням методу χ^2 . Для виявлення асоціації між клініко-анамнестичними показниками і генотипом використовувалася мультиплікативна, загальна й адитивна моделі успадкування (тест Кохрана—Армітаджа для лінійних трендів з одним ступенем свободи). Асоціацію між захворюванням і генотипом визначали за допомогою критерію χ^2 (з корекцією Єйтса на безперервність вибірки).

Показники відношення шансів (OR-odds ratio) з 95 % довірчим інтервалом (95 % CI) розраховувалися для мінорного алеля, носіїв мінорного алеля (гетерозигот + гомозигот за мінорним алелем) щодо мажорних алелів і гомозигот за мажорним алелем відповідно. При OR = 1 асоціація відсутня, OR > 1 розглядали як позитивну асоціацію з алелем або генотипом, OR < 1 — як негативну асоціацію.

Результати та обговорення

Результати дослідження поліморфізму G894T гена eNOS показали, що частота мінорного алеля в усіх групах наближається до частоти в європейських країнах. В об'єднаній групі обстежених хворих було виявлено наступний розподіл генотипів: G894G — 14,7 %, G894T — 70,6 % і T894T — 14,7 % (табл. 1). Розподіл алельних варіантів у даній групі становив: алель G — 50,0 %, алель T — 50,0 %. Розподіл не відповідав рівновазі Харді—Вайнберга ($p_{\chi^2} = 0,0007$).

Таблиця 2. Частота алелів та генотипів поліморфізму G894T гена eNOS в основній групі хворих та групі контролю

Алель та генотип	Хворі на ХОЗЛ та ІХС (n = 115)	Група контролю (n = 20)	χ^2	p_{χ^2}	OR	95 % CI
<i>Мультиплікативна модель</i>						
G894	0,535	0,75	6,43	0,01	0,38	0,18—0,82
T894	0,465	0,25			2,61	1,22—5,59
<i>Загальна модель</i>						
G894G	0,165	0,550	14,59	0,0007	0,16	0,06—0,44
G894T	0,739	0,400			4,25	1,58—11,40
T894T	0,096	0,050			2,01	0,24—16,49
<i>Аддитивна модель (тест Кохрана—Армітаджа)</i>						
G894G	0,165	0,550	10,76	0,001	0,16	0,06—0,44
G894T	0,739	0,400			4,25	1,58—11,40
T894T	0,096	0,050			2,01	0,24—16,49

Таблиця 3. Частота алелів та генотипів поліморфізму G894T гена eNOS у групі хворих на ХОЗЛ та групі контролю

Алель та генотип	Хворі на ХОЗЛ (n = 27)	Група контролю (n = 20)	χ^2	p_{χ^2}	OR	95 % CI
<i>Мультиплікативна модель</i>						
G894	0,463	0,75	7,80	0,005	0,29	0,12—0,70
T894	0,537	0,25			3,48	1,42—8,50
<i>Загальна модель</i>						
G894G	0,148	0,550	9,24	0,01	0,14	0,04—0,57
G894T	0,630	0,400			2,55	0,78—8,36
T894T	0,222	0,050			5,43	0,60—49,29
<i>Аддитивна модель (тест Кохрана—Армітаджа)</i>						
G894G	0,148	0,550	8,62	0,003	0,14	0,04—0,57
G894T	0,630	0,400			2,55	0,78—8,36
T894T	0,222	0,050			5,43	0,60—49,29

У групі контролю генотипи та алелі були розподілені наступним чином: G894G — 55,0 %, G894T — 40,0 % і T894T — 5,0 %, частота алеля G становила 75,0 %, алеля T — 25,0 %. Розподіл генотипів поліморфізму G894T гена eNOS у контрольній групі відповідав рівновазі Харді—Вайнберга ($p_{\chi^2} = 0,77$).

Було виявлено достовірну різницю в частоті гетерозиготного генотипу даного поліморфізму у хворих та в контрольній групі (загальна модель, тест Кохрана—Армітаджа). Частота генотипів G894T та T894T у хворих була суттєво вищою порівняно з контрольною групою (в 1,8 та 2,9 разу відповідно).

У хворих об'єднаної групи не виявлено достовірних гендерних відмінностей у частоті генотипів поліморфізму G894T гена eNOS ($p_{\chi^2} = 0,14$). Генотип G894G поліморфізму гена eNOS зустрічався у 11,7 % чоловіків та 20,3 % жінок, генотип G894T — у 72,1 % чоловіків та 67,8 % жінок, генотип T894T — у 16,2 % чоловіків та 11,9 % жінок (тест Кохрана—Армітаджа). Аналіз розподілу алелів T та G в залежності від статі також не виявив статистично значимих відмінностей ($p_{\chi^2} = 0,25$).

Проте, розподіл генотипів та алельних варіантів поліморфізму G894T гена eNOS у групах обстежених хворих при розподілі за верифікованим діагнозом мав суттєві відмінності при порівнянні з контрольною групою. Отримані результати відображені в табл. 2—4.

Так, для основної групи (хворі з коморбідною патологією) характерним був наступний розподіл алелів та генотипів: G894G — 16,5 %, G894T — 73,9 % і T894T — 9,6 % ($p_{\chi^2} = 0,0007$), алель G — 53,5 %, алель T — 46,5 % ($p_{\chi^2} = 0,01$). Частота гомозиготного генотипу за поширеним (мажорним) алелем G894G у хворих була нижче в порівнянні з контрольною групою, тоді як гетерозиготний варіант G894T та гомозиготний варіант T894T зустрічався значно частіше — в 1,85 та 1,92 разу відповідно.

У групі хворих на ХОЗЛ також відзначали виражене превалювання кількості носіїв мінорного алеля поліморфізму G894T гена eNOS у порівнянні з контролем. Частота гетерозиготного варіанта G894T та гомозиготного варіанта T894T перевищувала контрольні значення — в 1,6 та 4,4 разу відповідно ($p_{\chi^2} = 0,003$) (див. табл. 3).

Таблиця 4. Частота алелів та генотипів поліморфізму G894T гена eNOS у групі хворих на ІХС та групі контролю

Алель та генотип	Хворі на ХОЗЛ (n = 27)	Група контролю (n = 20)	χ^2	p_{χ^2}	OR	95 % CI
<i>Мультиплікативна модель</i>						
G894	0,393	0,75	11,99	0,0005	0,22	0,09—0,53
T894	0,607	0,25			4,64	1,90—11,34
<i>Загальна модель</i>						
G894G	0,071	0,643	14,59	0,0007	0,06	0,01—0,34
G894T	0,643	0,400			2,70	0,83—8,81
T894T	0,286	0,050			7,60	0,87—66,67
<i>Аддитивна модель (тест Кохрана—Армітаджа)</i>						
G894G	0,071	0,643	13,19	0,0003	0,06	0,01 — 0,34
G894T	0,643	0,400			2,70	0,83— 8,81
T894T	0,286	0,050			7,60	0,87 — 66,67

Слід зауважити, що розподіл генотипів при коморбідній патології мав дещо інший характер у порівнянні з ізольованим ХОЗЛ. В останньому випадку відзначається більш виражене зростання частоти гомозиготного варіанта генотипу за мінорним алелем.

Аналіз розподілу алелів та генотипів поліморфізму G894T гена eNOS у групі хворих на ІХС дав наступні результати (див. табл. 4).

Частота генотипів G894T та T894T у зазначеній групі хворих була вищою в порівнянні з контрольною групою в 1,6 та 5,7 разу відповідно ($p_{\chi^2} = 0,0003$).

Отримані результати свідчать про високу достовірність асоціації генотипу поліморфізму G894T гена eNOS з ризиком розвитку стоматологічної патології на тлі таких соматичних захворювань, як ІХС і ХОЗЛ, та їх поєднання.

Було проведено аналіз розподілу алелів та генотипів поліморфізму G894T гена eNOS в обстежених хворих залежно від наявності певної стоматологічної патології — гінгівіту, пародонтиту та пародонтозу в порівнянні з особами контрольної групи без клінічних уражень пародонтального комплексу.

При використанні загальної моделі ми не виявили суттєвої різниці у розподілі алелів та генотипів поліморфізму G894T гена eNOS у хворих з гінгівітом та в групі контролю без гінгівіту. Відмінності між групами були достовірними лише при застосуванні адитивної моделі ($p_{\chi^2} = 0,05$). Гомозиготний генотип за мажорним алелем G894G мали 28,2 % хворих з гінгівітом та 53,8 % осіб контрольної групи без гінгівіту, гомозиготний генотип за мінорним алелем T894T виявлявся у 15,4 % хворих з гінгівітом, тоді як у контрольній групі він був відсутнім.

Було виявлено, що серед хворих з пародонтитом переважали носії генотипів G894T та T894T ($p_{\chi^2} = 0,0001$). Гетерозиготний генотип G894T мали 75,9 % хворих з пародонтитом та 36,8 % осіб

контрольної групи без нього, а гомозиготний генотип T894T виявлявся у 12,7 % хворих, та 5,3 % осіб контрольної групи.

У результаті аналізу розподілу генотипів поліморфізму G894T гена eNOS між групою хворих з пародонтозом та контролем було виявлено статистично значущу різницю: в групі хворих з пародонтозом генотипи з мінорним алелем G894T та T894T зустрічалися значно частіше — у 69,6 та 17,4 % проти 40,0 та 5,0 % у контрольній групі відповідно ($p_{\chi^2} = 0,001$).

При аналізі розподілу алелів та генотипів у хворих залежно від наявності певної стоматологічної патології було виявлено, що серед хворих з пародонтитом та пародонтозом переважали носії генотипів G894T та T894T.

Отже, можна зробити висновок щодо достовірної асоціації мінорного алеля T894 з наявністю стоматологічної патології у хворих із соматичними захворюваннями.

Оціночний тест для аналізу ступеня асоціації між генотипом поліморфізму G894T гена eNOS і наявністю запальних або атрофічних змін у пародонті залежно від числа поліморфних алелів (тренд-тест Кохрана—Армітаджа) показав достовірні статистичні відмінності між порівнюваними генотипами, що свідчить про наявність асоціації генотипу даного поліморфізму з розвитком стоматологічних ускладнень.

У подальшому дослідженні, при проведенні розподілу пацієнтів за генотипами з'ясували можливі асоціації поліморфізму G894T гена eNOS з клініко-анамнестичними показниками.

Оцінювання скарг у групах хворих з різними генотипами поліморфізму G894T гена eNOS виявило достовірні відмінності лише за одним показником — кровоточивістю ясен в анамнезі ($p = 0,030$). Найбільша частота кровоточивості ясен була зареєстрована в групі з генотипом TT (56 %), тоді як частота цієї скарги у двох інших групах не перевищувала 40 %.

Також була зафіксована достовірна різниця ($p = 0,001$) зустрічальності запальної патології пародонту без деструктивних уражень у носіїв різних генотипів. Так, найбільша частота гінгівіту була притаманна групі з генотипом GG (44,0 %), що майже вдвічі перевищувало аналогічний показник у інших групах.

Згодом був проведений аналіз стоматологічної патології в групах хворих з ізольованою соматичною патологією (група ХОЗЛ та група ІХС) та в основній групі з поєднаною патологією (група ХОЗЛ + ІХС) залежно від носійства певних генотипів досліджуваних поліморфних маркерів.

При виявленні запальних захворювань пародонту в зазначених групах було з'ясовано, що мінорний алель T поліморфізму G894T гена eNOS у групі з ХОЗЛ зустрічався частіше, ніж в інших групах, а частота гомозигот за мінорним алелем у групі з ІХС зустрічалася достовірно рідше, ніж у носіїв алеля G, тоді як в основній групі достовірних відмінностей не спостерігалося. А у групі з ХОЗЛ найчастіше спостерігалися запальні зміни тканин пародонту порівняно з іншими групами.

Аналіз поліморфізму G894T гена eNOS вказує на те, що генотип GG, імовірно, пов'язаний з розвитком патології пародонту запальної деструктивної природи у пацієнтів групи ІХС і з

розвитком атрофічних процесів в основній групі. Мінорний алель T, за даними дослідження, пов'язаний з розвитком запального процесу в пародонті в групі з коморбідною патологією, й атрофічних змін — у групі з ізольованою ІХС.

Висновки

Таким чином, у розвитку патології тканин пародонту у пацієнтів з коморбідною бронхопатологією серця певне значення може мати наявність поліморфізму G894T гена eNOS, що може стати прогностично важливою ознакою у формуванні групи ризику. Незважаючи на те, що поліморфізм G894T гена eNOS не може бути використаний як основний предиктивний маркер перебігу захворювання пародонту, він може використовуватися для побудови індивідуального генетичного прогнозу ризику розвитку захворювань пародонту у пацієнтів із захворюваннями, з якими встановлена асоціація.

Перспективи подальших досліджень. Представлені у роботі дані вказують на необхідність подальшого вивчення впливу поліморфізму G894T гена eNOS на виникнення та розвиток патологічних змін у пародонті, що дозволить враховувати його при розробці індивідуального профілю ризику хворих із соматичними захворюваннями.

Конфлікт інтересів немає. Участь авторів: концепція та дизайн дослідження, опрацювання висновків — Н.Ю. Емельянова, В.Ю. Гальчинська; збір та обробка матеріалу — Н.Ю. Емельянова, В.Ю. Гальчинська; складання бази даних — Т.М. Бондар.

Список літератури

- Casas J.P., Bautista L.E., Humphries S.E., Hingorani A.D. Endothelial Nitric Oxide Synthase Genotype and Ischemic Heart Disease: Meta-Analysis of 26 Studies Involving 23028 Subjects // *Circulation*.— 2004.— Vol. 109.— P. 1359—1365.
- Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (GOLD): Upd. 2016.— 80 p.
- GOLD — Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (updated 2011—2015).
- Reissmann D.R., John M.T., Schierz O. et al. Association between perceived oral and general health // *J. Dent*.— 2013.— Vol. 41 (7).— P. 581—589.
- Shen T.C., Chang P.Y., Lin C.L. et al. Risk of periodontal diseases in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a nationwide population-based cohort study // *Medicine*.— 2015.— Vol. 94.— P. 2047.
- Tammam Sipahi. Lack of Evidence for Contribution of eNOS, ACE and AT1R Gene Polymorphisms with Development of Ischemic Stroke in Turkish Subjects in Trakya Region // *Polymerase Chain Reaction*.— 2012.— P. 455—468.
- Tonetti M.S., Van Dyke T.E. Periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases // *J. Periodontol*.— 2013.— Vol. 84 (4).— P. 24—29.
- Yu Y.H., Chasman D.I., Buring J.E. et al. Cardiovascular risks associated with incident and prevalent periodontal disease // *J. Clin. Periodontol*.— 2015.— Vol. 42 (1).— P. 21—28.

Н.Ю. Емельянова, В.Ю. Гальчинская, Т.Н. Бондарь

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

Связь полиморфизма G894T гена eNOS с развитием патологии пародонта у пациентов с бронхокардиальными заболеваниями

Цель работы — установление возможной ассоциативной связи полиморфизма G894T гена eNOS с риском развития патологии в пародонте пациентов на фоне хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ) и ишемической болезни легких (ИБС).

Материалы и методы. Обследован 171 больной (115 пациентов с ХОЗЛ в сочетании с ИБС, 29 пациентов с ИБС, 27 больных ХОЗЛ) и 20 соматически здоровых лиц. Методы исследования: клинический стоматологический, полимеразная цепная реакция.

Результаты и обсуждение. Выявлено, что среди больных с пародонтитом преобладали носители генотипов G894T и T894T ($p_{22} = 0,0001$). Гетерозиготный генотип G894T имели 75,9 % больных с пародонтитом и 36,8 % лиц контрольной группы без него, а гомозиготный генотип T894T определялся у 12,7 % больных и 5,3 % лиц контрольной группы. Это указывает на то, что пациенты с коморбидной патологией, которые являются носителями генотипа GG, имеют повышенный риск развития атрофических изменений в тканях пародонта, тогда как генотип TT ассоциируется с развитием воспалительных процессов у той же категории субъектов.

Выводы. В развитии патологии тканей пародонта пациентов с кардиопульмональной патологией определенное значение может иметь наличие полиморфизма G894T гена eNOS, что становится прогностически важным признаком в формировании группы риска.

Ключевые слова: полиморфизм гена eNOS, хроническое обструктивное заболевание легких, ишемическая болезнь сердца, пародонт.

N.Yu. Emelyanova, V.Yu. Galchinskaya, T.M. Bondar

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

Correlation between G894T polymorphism eNOS gene and development of periodontal pathology in patients with bronchialcardiac diseases

Objective — to establish possible connection between eNOS gene G894T polymorphism with a risk of pathology developing in the periodontal patients against the background of COPD comorbid with CHD.

Materials and methods. The examinations involved 171 patients (115 patients with COPD in combination with CHD, 28 patients with CHD, 27 COPD patients) and 20 somatically healthy patients. The methods of examination included clinical dental examination and polymerase chain reaction.

Results and discussion. It has been established that carriers of G894T and T894T genotypes ($p_{22} = 0.0001$) prevailed in patients with periodontitis. The heterozygous genotype G894T was found in 75.9 % of the patients with periodontitis and 36.8 % patients of the control group without periodontitis. The homozygous genotype T894T was found in 12.7 % of patients and in 5.3 % of the control group. The results showed that patients with comorbid pathology carrying the GG-genotype have higher risk of developing atrophic changes in the periodontal tissues, whereas the TT genotype is responsible for the development of inflammatory processes in the same category of subjects.

Conclusions. The presence of eNOS gene G894T polymorphism can be significant in the development of periodontal tissues pathology in patients with cardiopulmonary pathology. This data can be highly significant as prognostic factor in the risk group formation.

Key words: eNOS gene polymorphism, chronic obstructive pulmonary disease, coronary heart disease, periodontium.

Предикторы когнитивной дисфункции у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса левого желудочка

Цель работы — изучить предикторы ухудшения когнитивной функции (КФ) у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ).

Материалы и методы. Обследованы 124 пациента с ХСН в возрасте от 18 до 75 лет, II–IV функциональных классов (ФК) по NYHA. Когнитивная функция оценивалась с помощью короткой шкалы исследования психического статуса (Mini-Mental State Examination – MMSE), пробы Шульце, шкалы HADS. Когнитивной дисфункцией (КД) считалось количество набранных баллов по шкале MMSE ≤ 26 . Кроме стандартного общеклинического обследования проводились оценка качества жизни по опроснику The Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ); расчет индекса бытовой физической активности с помощью анкеты Университета Дюка (DASI); тест с 6-минутной ходьбой; иммуноферментные исследования (определение уровня интерлейкина 6, NT-proBNP, инсулина), УЗ-диагностика вазодилатирующей функции эндотелия плечевой артерии с помощью пробы с реактивной гиперемией. Статистические методы: описательная статистика (медиана, верхний и нижний квартили), унивариантная логистическая регрессия, мультивариантная логистическая регрессия.

Результаты и обсуждение. Когнитивная дисфункция наблюдалась у 68,5 % обследованных и была ассоциирована с возрастом (отношение шансов (ОШ) 1,07; 95 % ДИ: 1,03–1,11), длительностью симптомов ХСН (ОШ 1,02; 95 % ДИ: 1,001–1,03), а также с наличием и длительностью таких сопутствующих заболеваний, как гипертоническая болезнь (ГБ) и ишемическая болезнь сердца (ИБС) (ОШ 3,46; 95 % ДИ: 1,44–8,30 и ОШ 2,60; 95 % ДИ: 1,14–5,90 соответственно). По данным унивариантного регрессионного анализа, высокий риск КД имеют пациенты III–IV ФК по NYHA (ОШ 2,68; 95 % ДИ: 1,22–5,87), с худшим качеством жизни по опроснику MLHFQ (ОШ 1,02; 95 % ДИ: 1,002–1,04) и более высоким уровнем церулоплазмينا крови (ОШ 1,02; 95 % ДИ: 1,01–1,03). Наряду с этим, меньший риск возникновения КД был сопряжен с лучшим функциональным статусом пациентов (тест с 6-минутной ходьбой, индекс DASI (ОШ 0,996; 95 % ДИ: 0,99–0,999 и ОШ 0,96; 95 % ДИ: 0,94–0,99 соответственно), лучшей приверженностью к лечению (ОШ 0,77; 95 % ДИ: 0,60–0,98), а также с лучшим поток-зависимым вазодилататорным ответом (ОШ 0,9; 95 % ДИ: 0,83–0,98). По результатам многомерного анализа, независимыми предикторами КД у пациентов с ХСН и сниженной ФВ ЛЖ являются возраст, длительность ГБ, низкая приверженность к лечению и уровень церулоплазмينا плазмы крови.

Выводы. Когнитивная дисфункция наблюдается у большинства пациентов с ХСН и сниженной ФВ ЛЖ, и ассоциирована с возрастом, длительностью симптомов ХСН, а также наличием и длительностью таких сопутствующих заболеваний, как ГБ и ИБС. Высокий риск КД имеют пациенты III–IV ФК по NYHA, с худшим качеством жизни по опроснику MLHFQ и более высоким уровнем церулоплазмينا крови. В то же время риск возникновения КД ниже у лиц с лучшим функциональным статусом (тест с 6-минутной ходьбой, индекс DASI), приверженностью к лечению, а также лучшим поток-зависимым вазодилататор-



**А.С. Солонович,
А.В. Ляшенко,
Л.С. Мхитарян,
Т.И. Гавриленко,
И.Л. Ревенько,
Л.Г. Воронков**

ГУ «Национальный научный центр „Институт кардиологии имени акад. Н. Д. Стражеско“ НАМН Украины»,
Киев

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Воронков Леонід Георгійович
д. мед. н., проф., керівник відділу
серцевої недостатності

03151, м. Київ,
вул. Народного Ополчення, 5
E-mail: lgvoronkov@gmail.com

Стаття надійшла до редакції
13 серпня 2018 р.

ным ответом. По результатам многомерного анализа, независимыми предикторами КД у пациентов с ХСН и сниженной ФВ ЛЖ являются возраст, длительность ГБ, неудовлетворительная приверженность к лечению и уровень церулоплазмина плазмы крови.

Ключевые слова:

хроническая сердечная недостаточность, когнитивная дисфункция, нейропсихологическое тестирование, предикторы, коморбидность.

На сегодня хроническая сердечная недостаточность (ХСН) остается одним из наиболее прогностически неблагоприятных заболеваний сердечно-сосудистой системы, которое характеризуется высокой смертностью и госпитализацией пациентов [1, 36, 42]. Примерно каждый пятый из них умирает в течение первого года после установления диагноза ХСН [25]. Распространенность ХСН увеличивается с возрастом [27], в связи с чем возрастает роль сопутствующих заболеваний в ее прогрессировании [44].

В ряде исследований установлено, что наличие ХСН в 2 раза увеличивает риск развития когнитивной дисфункции (КД) [26], а ее распространенность среди больных с ХСН, по данным разных авторов, достигает 30–80 % [29]. КД, в свою очередь, является независимым прогностическим маркером неблагоприятных исходов у пациентов с ХСН [31]. Следует отметить, что в повседневной врачебной практике КД у пациентов с ХСН, как правило, не оценивается, а клинические факторы, ассоциированные с наличием КД, мало изучены.

Цель работы — изучение предикторов ухудшения когнитивной функции (КФ) у пациентов с ХСН и сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ).

Материалы и методы

Обследованы 124 пациента со стабильной ХСН и сниженной ФВ ЛЖ (< 40 %) в возрасте от 25 до 75 лет (Me = 63,0 (54; 68,3)), наблюдавшиеся в отделе сердечной недостаточности ГУ «Национальный научный центр “Институт кардиологии имени академика Н.Д. Стражеско” НАМН Украины».

В исследование не включали пациентов старше 75 лет, с острым нарушением мозгового кровообращения в анамнезе, органическими поражениями головного мозга (черепно-мозговая травма, инфекционные заболевания, опухоли и др.), нейродегенеративными заболеваниями (болезнь Альцгеймера, Паркинсона и др.), онкологическими и инфекционными заболеваниями, гипертрофической кардиомиопатией, воспалитель-

ными и рестриктивными поражениями миокарда, острым коронарным синдромом, перенесенным инфарктом миокарда (ИМ) давностью менее 3 мес, приобретенными органическими и врожденными пороками сердца, а также лиц, принимавших препараты, используемые для лечения когнитивных нарушений.

Диагноз основного заболевания определяли на основании общеклинического обследования, инструментальных и лабораторных методов. ХСН диагностировали согласно рекомендациям по диагностике и лечению сердечной недостаточности (СН) Европейского общества кардиологов и соответствующими рекомендациями Ассоциации кардиологов Украины [4, 15]. До включения в исследование все пациенты консультированы неврологом и, в случае необходимости, подвергнуты МРТ-исследованию головного мозга.

Протокол обязательного обследования включал электрокардиографию, эхокардиографию по стандартной методике, рутинные лабораторные анализы с определением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле EPI [40], оценку качества жизни с помощью опросника The Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ), оценку индекса бытовой физической активности — Duke Activity Status Index (DASI) с помощью анкеты Университета Дюка [3, 7]. Для оценки состояния КФ использовали стандартизированные методы нейропсихологического тестирования: сокращенную шкалу исследования психического статуса Mini-Mental State Examination (MMSE), пробу Шульце [20]; с помощью шкалы HADS оценивались уровни депрессии и тревоги [43]. Для оценки приверженности к лечению использовался опросник Мориски—Грина [9]. Всем больным проводилось определение маркеров оксидантного стресса (миелопероксидаза — МПО) и антиоксидантной защиты (супероксиддисмутазы), а также церулоплазмина (ЦП) и цитрулина [13]. Иммунологические методы исследования включали определение уровня NT-proBNP, инсулина и интерлейкина 6 в сыворотке крови [21, 23]. Оценка вазодилаторной функции эндотелия (поток-

Таблиця 1. Клиническая характеристика и структура фармакотерапии пациентов с ХСН и сниженной ФВ ЛЖ

Параметр	n	%
Количество пациентов	124	100
Мужчины	103	83,1
ДКМП	19	15,3
ИБС	96	77,4
ГБ	92	74,2
ИМ	49	39,5
ФП	65	52,4
ФК II по NYHA	44	35,5
ФК III—IV по NYHA	80	64,5
ХОБЛ	22	17,7
Анемия	36	29
Сахарный диабет	35	28,2
Диуретики	118	95
Ингибиторы АПФ	69	56
БАБ	108	87,5
АМР	103	83

Примечание. ДКМП — дилатационная кардиомиопатия; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ГБ — гипертоническая болезнь; ИМ — инфаркт миокарда; ФП — фибрилляция предсердий; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; БАБ — β -адреноблокаторы; АМР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов.

зависимой вазодилатации) проводилась ультразвукографическим методом с помощью пробы с реактивной гиперемией [28]. Критерием наличия КД служило количество набранных баллов по шкале MMSE ≤ 26 .

Статистическая обработка информации осуществлялась с помощью программ Microsoft Excel, IBM SPSS Statistics (версия 22.0). На первом этапе факторы КД тестировались с помощью бинарной логистической регрессии (унивариантный анализ); были рассчитаны нескорректированные отношения шансов (ОШ) (*odds ratio*) и 95 % доверительные интервалы (ДИ) (*confidence intervals*). На следующем этапе нашей работы статистически значимые факторы КД ($p < 0,05$) последовательно включались в модель мультивариантной логистической регрессии (*stepwise approach*) для определения скорректированного ОШ. В многомерной модели исключались факторы, которые при парной корреляции давали высокий линейный коэффициент корреляции ($r > 0,8$). Качество многомерной логистической регрессии определялось на основании теста сравнения правдоподобия (Likelihood Ratio Test).

Результаты и обсуждение

У исследуемых КД, по данным теста MMSE, имела место в большинстве случаев, то есть у 85 (68,6 %) пациентов. Их клиническая характеристика представлена в табл. 1.

Таблиця 2. Результаты регрессионного анализа* у пациентов с ХСН и сниженной ФВ ЛЖ относительно наличия КД (клинико-демографические параметры)

Показатель	ОШ	95 % ДИ		p
		НГ	ВГ	
Возраст	1,07	1,03	1,11	< 0,001
Мужчины	0,63	0,21	1,88	0,411
ИМТ	1,00	0,93	1,07	0,928
ИМ в анамнезе	2,06	0,91	4,66	0,084
Анемия	1,55	0,65	3,72	0,324
Гипотиреоз	0,55	0,14	2,16	0,389
Сахарный диабет	1,80	0,73	4,44	0,200
Статус курильщика	0,68	0,29	1,63	0,392
ИБС	3,46	1,44	8,30	0,005
ИБС в сочетании с ГБ	2,60	1,14	5,90	0,024
Фибрилляция предсердий	1,44	0,67	3,09	0,345
ФК II по NYHA	0,37	0,17	0,82	0,014
ФК III—IV по NYHA	2,68	1,22	5,87	0,014
Сумма баллов по анкете MLHFQ	1,02	1,002	1,04	0,033
Сумма баллов по анкете DASI	0,96	0,94	0,99	0,004
Анкета Мориски—Грина	0,77	0,60	0,98	0,031
Дистанция 6-минутной ходьбы	0,996	0,99	0,999	0,025
ПЗВД	0,9	0,83	0,98	0,013
Длительность ХСН	1,02	1,001	1,03	0,038
Длительность ГБ	1,07	1,03	1,12	0,002
Длительность ИБС	1,15	1,06	1,24	0,001

Примечание. *Бинарная логистическая регрессия (унивариантный анализ); ИМТ — индекс массы тела; ИМ — инфаркт миокарда; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ГБ — гипертоническая болезнь; MLHFQ — The Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire; DASI — Duke Activity Status Index; ПЗВД — поток-зависимая вазодилатация; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; НГ — нижняя граница; ВГ — верхняя граница.

Как видно из табл. 2, предикторами КД у пациентов с ХСН и сниженной ФВ ЛЖ по результатам бинарной регрессии являлись: возраст, сопутствующая ишемическая болезнь сердца (ИБС), в том числе в сочетании с гипертонической болезнью (ГБ), а также их длительность. Достоверно более высокий риск развития КД имели лица с худшим качеством жизни и высоким функциональным классом (ФК) по NYHA, а также пациенты с большей длительностью ХСН. В то же время меньший риск возникновения КД наблюдался у исследуемых с более высоким уровнем физической активности, лучшей приверженностью к лечению, а также лучшим эндотелий-зависимым вазодилаторным ответом [21].

Статистически значимой связи между гемодинамическими, основными эхокардиографическими показателями и риском КД у наших пациентов выявлено не было (табл. 3).

Что касается лабораторных параметров, то более высокие уровни ЦП у наших пациентов были достоверно ассоциированы с риском возникновения у них КД. Наряду с этим, более высокие уровни СКФ (> 60 мл/мин/1,73 м²) были сопряжены с меньшим риском КД у исследуемых (табл. 4).

В мультивариантной регрессионной модели независимыми предикторами КД у наших пациентов являлись возраст, длительность ГБ и уровень ЦП плазмы крови. Вместе с тем, лучшая приверженность к лечению была сопряжена с меньшим риском КД (табл. 5).

Проведенное исследование позволило подтвердить данные о высокой распространенности КД среди пациентов с ХСН [29], а также установить, что КД при ХСН наблюдается значительно чаще у пациентов III–IV ФК по NYHA и сопряжена с их худшими функциональными возможностями по данным теста с 6-минутной ходьбой и оценки индекса физической активности с помощью анкеты DASI. Вышеозначенная связь между наличием когнитивных расстройств, с одной стороны, и низкими физическими возможностями — с другой, находит свое отражение в худшем качестве жизни у таких пациентов.

Важной представляется выявленная нами связь между КД и приверженностью к терапии, что соответствует представлениям о роли когнитивных расстройств в реализации терапевтических схем лечения [12]. Роль основной патологии (ИБС и ГБ) как предиктора КД можно рассматривать как ожидаемый результат, который, по-видимому, отражает, с одной стороны, параллелизм развития атеросклеротических изменений в различных сосудистых бассейнах, а с другой — значение фактора повышения АД в формировании когнитивных расстройств [14, 22].

Весьма интересными представляются полученные нами данные о связи уровня ЦП с когнитивными нарушениями. Известно, что ЦП является естественным регулятором процессов окислации, обладающим как про-, так и антиоксидантной активностью [11]. При острой гипоксии ЦП может действовать как прооксидант, выступая катализатором окисления липопротеидов низкой плотности в присутствии супероксидного аниона, на основании чего ЦП относят к реагентам острой фазы воспаления [38]. С другой стороны, ЦП может выступать как антиоксидант, этот механизм обусловлен его участием в реакциях окисления железа [16]. Известно, что повышение уровня ЦП отражает системную компенсаторную антиоксидантную реакцию, которая может зависеть от степени выраженности гемодинамических нарушений

Таблица 3. Результаты регрессионного анализа* у пациентов с ХСН и сниженной ФВ ЛЖ относительно наличия КД (гемодинамические и эхокардиографические параметры)

Показатель	Отношение шансов	95 % ДИ		p
		НГ	ВГ	
САД	1,03	0,99	1,07	0,137
ДАД	0,998	0,96	1,03	0,894
ЧСС	1,01	0,98	1,05	0,490
Объем ЛП	1,00	1,00	1,01	0,419
ФВ ЛЖ	1,02	0,97	1,07	0,463
ИММ ЛЖ	1,01	0,99	1,02	0,428

Примечание. * Бинарная логистическая регрессия (унивариантный анализ). Так же в табл. 4.

Таблица 4. Результаты регрессионного анализа* у пациентов с ХСН и сниженной ФВ ЛЖ относительно наличия КД (лабораторные параметры)

Показатель	Отношение шансов	95 % ДИ		p
		НГ	ВГ	
СКФ	0,98	0,96	0,996	0,021
Гемоглобин	0,99	0,97	1,02	0,474
Гематокрит	1,02	0,87	1,19	0,856
Билирубин	1,00	0,96	1,04	0,898
Мочевая кислота	1,00	1,00	1,00	0,551
АЛТ	1,01	0,99	1,02	0,467
АСТ	1,02	0,99	1,04	0,195
Цитруллин	1,00	0,99	1,01	0,964
Церулоплазмин	1,02	1,01	1,03	0,004
Миелопероксидаза	1,45	1,01	2,09	0,080
Супероксиддисмутаза	1,00	1,00	1,00	0,551
NT-proBNP	1,00	1,00	1,00	0,402
Инсулин	1,00	0,88	1,14	0,987
Интерлейкин 6	2,57	0,63	10,42	0,187

Таблица 5. Независимые предикторы КД у пациентов с ХСН и сниженной ФВ ЛЖ по данным мультивариантного анализа

Показатель	Отношение шансов	β	95 % ДИ		p
			НГ	ВГ	
Возраст	1,10	1,100	1,04	1,17	0,002
Мужчины	1,90	1,896	0,41	8,69	0,411
Длительность ГБ	1,08	1,074	1,01	1,15	0,026
Сумма баллов по анкете Мориски—Грина	0,68	0,677	0,49	0,93	0,017
Церулоплазмин	1,02	1,024	1,01	1,04	0,006

[30]. В данном контексте следует привести данные о повышении уровней ЦП у пациентов с острой СН пропорционально ее клинической тяжести: так, уровни ЦП у больных с гипертензивной острой СН в 1,44 раза, при острой декомпенсированной СН — в 1,45 раза, а при острой левожелудочковой недостаточности — в 1,85 раза

превышали контрольные значения ($p < 0,05$) [17]. Что касается пациентов со стабильной ХСН, то в исследовании F. Malek и соавт. было показано, что уровень ЦП у пациентов с ХСН прямо коррелировал с уровнем NT-proBNP, ФК по NYHA и обратно — с ФВ ЛЖ [18]. Таким образом, ЦП можно рассматривать в качестве биомаркера, по-видимому, отражающего тяжесть течения СН [18]. Есть данные, что экспрессия синтеза ЦП в ответ на воспалительные цитокины возрастает [2], что логичным образом объясняет повышение его уровней при СН.

О взаимосвязи когнитивных расстройств с уровнями ЦП у наших пациентов свидетельствует тот факт, что даже после выравнивания групп исследуемых с КД и без КД по ФК по NYHA концентрация ЦП у пациентов с КД была достоверно более высокой ($p = 0,001$). Эту взаимосвязь подтверждают исследования, продемонстрировавшие высокие значения последнего у лиц с болезнью Альцгеймера и сосудистой деменцией по сравнению со здоровыми лицами, сопоставимыми по полу и возрасту [24]. Авторы объясняют этот феномен повышением концентрации меди в сыворотке крови (90 % которой в организме связано с ЦП) при данном заболевании [19]. Исследование, проведенное R. Squitti и соавт., также продемонстрировало увеличение на 16 % уровня сывороточного ЦП у пациентов с деменцией [39]. В другом исследовании, проведенном J.H. Park и соавт., повышение уровня меди и ЦП сыворотки крови при болезни Альцгеймера обратно коррелировали с результатами когнитивных тестов [37].

В литературе присутствуют данные о том, что в центральной нервной системе ЦП участвует в метаболизме биогенных аминов, в частности нейромедиаторных [33], поскольку многие ферменты, ответственные за их синтез, являются медьзависимыми [35]. По данным ряда исследователей, ЦП регулирует уровень норадреналина, адреналина, серотонина, 6-гидроксидофамина [41]. В присутствии кислорода 6-гидроксидофамин подвергается окислению с образованием хинонов и активных форм кислорода. Поскольку ЦП синтезируется клетками головного мозга, то вполне вероятно, что, контролируя время распада медиаторов, он способен влиять на функционирование элементов нервной системы. В исследовании D.A. Loeffler и соавт. было установлено, что концентрации ЦП в разных областях головного мозга при таких нейродегенеративных заболеваниях, как болезнь Альцгеймера, Паркинсона, хорея Гентингтона, достоверно выше, чем у здоровых лиц. Авторы объясняют этот

феномен компенсаторной реакцией в ответ на активацию оксидантного стресса при перечисленных выше заболеваниях [34]. Источником ЦП в мозге являются астроциты и глиальные клетки [2], подверженные, как и другие ЦП-продуцирующие клетки, воздействию провоспалительных факторов [32].

Таким образом, вышеизложенное свидетельствует в пользу целесообразности дальнейшего изучения роли ЦП и обмена меди в развитии и прогрессировании КД у пациентов с ХСН.

В контексте изучения роли биохимических маркеров оксидантного стресса при ХСН, ассоциированной с КД, следует упомянуть и МПО, которая является ключевым элементом в окислительном повреждении клеток при ИБС и атеросклерозе [6]. И хотя в нашем исследовании данный показатель не достиг статистической достоверности в качестве предиктора КД, коэффициент вероятности приближался к пограничному ($p = 0,08$). В литературе существуют данные о взаимосвязи между увеличением МПО и риском развития сердечно-сосудистых заболеваний [8]. С другой стороны, реакции активации свободнорадикального окисления вызывают нарушение функции гематоэнцефалического барьера через эндотелиальную дисфункцию и ослабление возможностей ауторегуляции мозгового кровотока [10]. В исследовании К. Врайт и соавт. была обнаружена прямая корреляционная связь между повышением уровня МПО и количеством очагов гиперинтенсивности белого вещества в головном мозге, выявленных на МРТ [5].

Установление в вышеизложенном исследовании ряда потенциально модифицируемых факторов, сопряженных с наличием КД у пациентов с ХСН, в частности, эндотелий-зависимый вазодилататорный ответ, ФК по NYHA и, возможно, уровень ЦП плазмы крови, может послужить базисом для исследования соответствующих лечебных подходов, направленных на преодоление когнитивных расстройств у данной категории пациентов.

Выводы

Когнитивная дисфункция наблюдается у большинства пациентов с ХСН и сниженной ФВ ЛЖ; она ассоциирована с возрастом, длительностью симптомов ХСН, а также наличием и длительностью таких сопутствующих заболеваний, как ГБ и ИБС.

По данным унивариантного регрессионного анализа, высокий риск КД имеют пациенты III–IV ФК по NYHA, худшим качеством жизни по опроснику MLHFQ и более высоким уровнем ЦП крови. Наряду с этим, риск возникновения

КД сопряжен с худшим функциональным статусом пациентов (тест с 6-минутной ходьбой, индекс DASI), более низкой приверженностью к лечению, а также худшим поток-зависимым вазодилаторным ответом.

Конфликт интересов отсутствует. Участие авторов: концепция и проект исследования, редактирование — Л.Г. Воронков; формирование базы данных, статистическая обработка, написание статьи — А.С. Солонович; координация клинического исследования, анализ базы данных — А.В. Ляшенко; определение содержания цитруллоина, супероксиддисмутазы, миелопероксидазы крови и их клиническая интерпретация — Л.С. Мхитарян; определение концентраций инсулина, NT-проBNP, интерлейкина 6 крови и их клиническая интерпретация — Т.И. Гавриленко; оценка неврологического статуса пациентов — И.Л. Ревенько.

Список литературы

- Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Эпидемиологические исследования сердечной недостаточности: состояние вопроса // *Consilium medicum*.— 2002.— № 3.— С. 112—114.
- Ващенко В.И., Ващенко Т.Н. Биология и фармакология церулоплазмينا: от эксперимента до лекарственной терапии // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*.— 2008.— Т. 6 (1).— С. 31—42.
- Воронков Л.Г., Парашенко Л.П. Качество жизни при сердечной недостаточности: актуальные аспекты // *Серцева недостатність*.— 2010.— № 2.— С. 12—16.
- Воронков Л.Г. Рекомендації з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності / За ред. Л.Г. Воронкова, К.М. Амосової, А.Е. Багрія, Г.В. Дзяка.— К.: МОРІОН, 2012.— 52 с.
- Врайт К.Б., Мун И., Паик Н., Браун Т., Раббани Л. Корреляционная связь между выраженностью лейкоареоза, уровнем воспалительных биомаркеров и повышением риска развития сосудистых заболеваний // *Stroke*.— 2010.— № 1 (15).— С. 24—32.
- Гавриленко Т.И., Рыжкова Н.А., Пархоменко А.Н. Миелопероксидаза и ее роль в развитии ишемической болезни сердца // *Укр. кардіол. журн.*— 2014.— № 4.— С. 119—126.
- Гиляревский С.Р., Орлов В.А., Бенделиани Н.Г. Изучение качества жизни с хронической сердечной недостаточностью: современное состояние проблемы // *Рос. кардіол. журн.*— 2001.— № 3.— С. 58—72.
- Григорьева Д.В., Горудко И.В., Костевич В.А. Активность миелопероксидазы в плазме крови как критерий эффективности лечения пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями // *Биомедицинская химия*.— 2016.— Т. 62 (3).— С. 318—324.
- Ефремова Е.В., Мензоров М.В., Сабитов И.А. Приверженность к лечению больных хронической сердечной недостаточностью в условиях коморбидности // *Клин. мед.*— 2015.— № 9.— С. 20—24.
- Захаров В.В., Яхно Н.Н. Когнитивные нарушения в пожилом и старческом возрасте. Методическое пособие для врачей.— М., 2005.— 71 с.
- Иванов С.Г., Ситникова М.Ю., Шляхто Е.В. Роль оксидативного стресса в развитии и прогрессировании хронической сердечной недостаточности: актуальность и возможность его коррекции // *Кардиология СНГ*.— 2006.— Т. 4.— С. 267—270.
- Казаков А.Ю., Камчатнов П. Р. Значимость антиоксидантной терапии у больных с нарушениями мозгового кровообращения // *Медицинский вестник*.— 2009.— № 33—34.— С. 502—503.
- Кишкун А.А. Руководство по лабораторным методам диагностики.— М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014.— 760 с.
- Кобалава Ж.Д., Толкачева В.И., Котовская Ю.В. Цереброваскулярные осложнения артериальной гипертензии // *Качество жизни. Сердечно-сосудистая система: артериальная гипертензия*.— 2007.— № 3.— Т. 101.— С. 17—21.
- Коваленко В.М. Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування / За ред. В.М. Коваленка, М.І. Лутая, Ю.М. Сіренка, О.С. Сичова.— К.: МОРІОН, 2007.— 128 с.
- Куценко Л.А., Кайдашев И.П. Место церулоплазмينا среди белков острой фазы как маркера системного воспаления // *Лабораторна діагностика*.— 2011.— № 3 (57).— С. 59—68.
- Лапшина Л.А., Золотайкина В.И. Оксидативный стресс при острой сердечной недостаточности и роль антиоксиданта кверцетина в его коррекции // *Международный медицинский журнал*.— 2009.— № 3.— С. 45—51.
- Матеріали Європейського конгресу по серцевій недостатності та Всесвітнього конгресу по гострій серцевій недостатності (29 квітня — 2 травня, м. Париж, Франція). <http://health-ua.com/article/30827-evropejskij-kongress-po-serdechnoj-nedostatochnosti-i-vsemirnyj-kongress-po>.
- Мжельская Т.И. Биологические функции церулоплазмينا и их дефицит при мутациях генов, регулирующих обмен меди и железа (обзор) // *Бюл. эксперим. биол. и мед.*— 2000.— Т. 130 (8).— С. 124—133.
- Миронова Е.Е. Сборник психологических тестов. Часть II: Пособие.— Минск: Женский институт ЭНВИПА, 2006.— 146 с.
- Сеникова Ю.А. Иммунологические методы исследования. Учебное пособие для студентов 6 курса лечебного и педиатрического факультетов.— Новосибирск, 2011.— 216 с.
- Шмырев В.И., Ардашев В.Н., Бояринцев В.В., Соколова Л.П. Кардионеврология: единство и общность стратегических целей в лечении пациентов с сердечно-сосудистой патологией // *Кремл. медицина. Клинический вестник*.— 2013.— № 3.— С. 47—52.
- Ярилин А.А. Основы иммунологии.— М.: Медицина, 1999.— 607 с.
- Agarwal R., Kushwaha S., Tripathi C.B. Serum copper in Alzheimer's disease and vascular dementia // *J. Clin. Biochemistry*.— 2008.— Vol. 23 (4).— P. 369—374.
- American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics // *Circulation*.— 2011.— Vol. 123 (4).— P. e18—e209. doi:10.1161/CIR.0b013e3182009701
- Athilingam P., King K.B. Heart and brain matters in heart failure: a literature review // *The Journal of the New York State Nurses' Association*.— Sep. 2007.— Vol. 38 (2).— P. 213—219. PMID:18683451.
- Borson S. Cognition, aging, and disabilities: conceptual issues // *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America*.— 2010.— Vol. 21 (2).— P. 375—382.
- Celermajer D.S., Sorensen K.E., Bull C. et al. Endothelium-dependent dilation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factors and their interaction // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 1994.— Vol. 24 (6).— P. 1468—1474.
- Čelutkienė J., Vaitkevičius, Jakštienė S. et al. Expert Opinion: Cognitive Decline in Heart Failure: More Attention is Needed // *Card Fail Rev.*— 2016.— Vol. 2 (2).— P. 106—109. doi: 10.15420/cfr.2016:19:2
- Culotta V.C., Gitlin J.D. Disorders of copper transport // *Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*.— 2001.— Vol. II. New York: McGraw-Hill (7th ed.).— P. 3105—3126.
- Debette S., Bauters C., Leys D. et al. Prevalence and determinants of cognitive impairment in chronic heart failure patients // *Congest Heart Fail.*— 2007.— Vol. 13.— P. 205—208. doi: 10.1111/j.1527-5299.2007.06612.x
- Francis G.S., Benedict C., Johnstone D.E. et al. Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure. A substudy of the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) // *Circulation*.— 1990.— Vol. 82.— P. 1724—1729.
- Leo W.J., Klomp J., Gitlin L. Expression of the ceruloplasmin gene in the human retina and brain: implications for a pathogenic

- model in aceruloplasminemia // Oxford University Press Human Molecular Genetics.— 1996.— Vol. 5 (12).— P. 1989—1996.
34. Loeffler A.A., LeWittab P.L., Juneau P.L. et al. Increased regional brain concentrations of ceruloplasmin in neurodegenerative disorders // Brain Res.— 1996.— Vol. 738 (2).— P. 265—274.
 35. Manto M. Abnormal Copper Homeostasis: Mechanisms and Roles in Neurodegeneration // Toxics.— 2014.— Vol. 2.— P. 327—345. doi:10.3390/toxics2020327.
 36. Mosterd A., Cost B., Hoes A.W. The prognosis of heart failure in the general population. The Rotterdam Study // Eur. Heart J.— 2001.— Vol. 22.— P. 1318—1327.
 37. Park J.H., Lee D.W., Park K.S. Elevated serum copper and ceruloplasmin levels in Alzheimer's disease // Asia Pac. Psychiatry.— 2014.— Vol. 6 (1).— P. 38—45. doi: 10.1111/appy.12077.
 38. Singh N. Oxidative stress and heart failure // Mol. Cell. Biochem.— 1995.— Vol. 147.— P. 77—81.
 39. Squitti R., Cesaretti S. Ceruloplasmin implication in copper mediated toxicity of Alzheimer's disease. The 8th International conference of Alzheimer's disease and related disorders.— Stockholm, Sweden.— 2002.— P. 1458.
 40. Stevens L.A., Coresh J., Greene T., Levey A.S. Assessing kidney function — measured and estimated glomerular filtration rate // N. Engl. J. Med.— 2006.— Vol. 354.— P. 2473—2483. doi: 10.1056/nejmra054415
 41. Wee N.J., Stevens H., Hardeman J.A. et al. Enhanced dopamine transporter density in psychotropic-naive patients with obsessive-compulsive disorder // Am. J. Psychiatry.— 2004.— Vol. 161.— P. 2201—2206. doi: 10.1176/appi.ajp.161.12.2201.
 42. Yeung D.F., Boom N.K., Guo H. Trends in the incidence and outcomes of heart failure in Ontario, Canada: 1997 to 2007 // Canadian Med. Association J.— 2012.— Vol. 84 (14).— P. 765—773.
 43. Zigmond A.S., Snaith R.P. The hospital anxiety and depression scale // Acta Psychiatrica Scandinavica.— 1983.— Vol. 67 (6) — P. 361—370. doi: 10.1111/j.1600—0447.1983.tb09716.x.
 44. Zuccala G., Cattel C., Manes-Gravina E. et al. Left ventricular dysfunction: a clue to cognitive impairment in older patients with heart failure // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.— 1997.— Vol. 63.— P. 509—512.

А.С. Солоневич, А.В. Ляшенко, Л.С. Мхітарян, Т.І. Гавриленко, І.Л. Ревенько, Л.Г. Воронков

ДУ «Національний науковий центр „Інститут кардіології імені акад. М. Д. Стражеска“ НАМН України», Київ

Предиктори когнітивної дисфункції у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка

Мета роботи — визначити предиктори погіршення когнітивної функції (КФ) у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю (ХСН) і зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ).

Матеріали та методи. Обстежено 124 пацієнти із ХСН у віці від 18 до 75 років, II–IV функціональних класів (ФК) за NYHA. Когнітивна функція оцінювалася за допомогою короткої шкали дослідження психічного статусу (Mini-Mental State Examination — MMSE), проби Шульце, шкали HADS. Когнітивною дисфункцією (КД) вважалася кількість набраних балів за шкалою MMSE ≤ 26 . Крім стандартного загальноклінічного обстеження проводилися оцінка якості життя за опитувальником The Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ); розрахунок індексу побутової фізичної активності за допомогою анкети Університету Дюка (DASI); тест з 6-хвилинною ходьбою; імуноферментні дослідження (визначення рівня інтерлейкіну 6, NT-проBNP, інсуліну), УЗ-діагностика вазодилатуючої функції ендотелію плечової артерії за допомогою проби з реактивною гіперемією. Статистичні методи: описова статистика (медіана, верхній і нижній квартилі), уніваріантна логістична регресія, мультиваріантна логістична регресія.

Результати та обговорення. Когнітивна дисфункція спостерігалася у 68,5% обстежених і була асоційована з віком (відношення шансів (ВШ) 1,07; 95% ДІ: 1,03—1,11), тривалістю симптомів ХСН (ВШ 1,02; 95% ДІ: 1,001—1,03), а також наявністю і тривалістю таких супутніх захворювань, як гіпертонічна хвороба (ГХ) та ішемічна хвороба серця (ІХС) (ВШ 3,46; 95% ДІ: 1,44—8,30 і ВШ 2,60; 95% ДІ: 1,14—5,90 відповідно). За даними уніваріантного регресійного аналізу, високий ризик КД мають пацієнти III–IV ФК за NYHA (ВШ 2,68; 95% ДІ: 1,22—5,87), з гіршою якістю життя за опитувальником MLHFQ (ВШ 1,02; 95% ДІ: 1,002—1,04) і більш високим рівнем церулоплазміну крові (ВШ 1,02; 95% ДІ: 1,01—1,03). Поряд з цим, менший ризик виникнення КД був пов'язаний з кращим функціональним статусом пацієнтів (тест з 6-хвилинною ходьбою, індекс DASI (ВШ 0,996; 95% ДІ: 0,99—0,999 і ВШ 0,96; 95% ДІ: 0,94—0,99 відповідно), кращою прихильністю до лікування (ВШ 0,77; 95% ДІ: 0,60—0,98), а також з кращою потік-залежною вазодилататорною відповіддю (ВШ 0,9; 95% ДІ: 0,83—0,98). За результатами багатовимірного аналізу, незалежними предикторами КД у пацієнтів із ХСН і зниженою ФВ ЛШ є вік, тривалість ГХ, низька прихильність до лікування і рівень церулоплазміну плазми крові.

Висновки. Когнітивна дисфункція спостерігається у більшості пацієнтів із ХСН і зниженою ФВ ЛШ і асоційована з віком, тривалістю симптомів ХСН, а також наявністю і тривалістю таких супутніх захворювань, як ГХ і ІХС. Високий ризик КД мають пацієнти III–IV ФК за NYHA, з гіршою якістю життя за опитувальником MLHFQ і більш високим рівнем церулоплазміну крові. Водночас ризик виникнення КД нижче в осіб з кращим функціональним статусом (тест з 6-хвилинною ходьбою, індекс DASI), прихильністю до лікування, а також кращою потік-залежною вазодилататорною відповіддю. За результатами багатовимірного аналізу, незалежними предикторами КД у пацієнтів із ХСН і зниженою ФВ ЛШ є вік, тривалість ГХ, незадовільна прихильність до лікування і рівень церулоплазміну плазми крові.

Ключові слова: хронічна серцева недостатність, когнітивна дисфункція, нейропсихологічне тестування, предиктори, коморбідність.

A.S. Solonovych, A.V. Liashenko, L.S. Mkhitaryan, T.I. Gavrilenko, I.L. Revyenko, L.G. Voronkov
SI «National Scientific Centre „M.D. Strazhesko Institute of Cardiology“ of NAMS of Ukraine», Kyiv

Predictors of cognitive impairment in patients with chronic heart failure and reduced left ventricular ejection fraction

Objective — to investigate the predictors of cognitive impairment (CI) in patients with CHF and reduced left ventricular ejection fraction of (rLVEF).

Materials and methods. The examinations involved 124 patients with CHF aged 18 to 75 years, NYHA II–IV. Cognitive function was evaluated with the use of Mini-Mental State Examination (MMSE), Schulte probe, HADS scale. CI counted as MMSE \leq 26 points. In addition to the standard general clinical examination, the quality of life was assessed with the use of The Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ); physical activity of patients was evaluated by Duke Activity Status Index (DASI) and the 6-minute walking test; immunoenzymometric (determination of interleukin 6, NT-proBNP, insulin), ultrasound diagnostic of endothelium-mediated vasodilatory response of the brachial artery. Statistical methods: descriptive statistics (median, upper and lower quartile), univariate logistic regression, multivariate logistic regression.

Results and discussion. CI was observed in 68.5 % of patients and was associated with age (OR 1.07, 95 % CI: 1.03–1.11), duration of CHF symptoms (OR 1.02, 95 % CI: 1.001–1.03), and with the presence and duration of such comorbidities as AH and IHD (OR 3.46, 95 % CI: 1.44–8.30 and OR 2.60, 95 % CI: 1.14–5.90 respectively). According to the univariate regression analysis, high risk of CI was defined in patients NYHA III–IV (OR 2.68, 95 % CI: 1.22–5.87) with worse quality of life assessed by MLHFQ (OR 1.02, 95 % CI: 1.002–1.04) and with the high ceruloplasmin levels (OR 1.02, 95 % CI: 1.01–1.03). At the same time, lower risk of CI was associated with better functional status (the 6-minute walking test, DASI (OR 0.996, 95 % CI: 0.99–0.999 and OR 0.96, 95 % CI: 0.94–0.99 respectively) and adherence to therapy (OR 0.77, 95 % CI: 0.60–0.98), and also with better endothelium-mediated vasodilatory response (OR 0.9, 95 % CI: 0.83–0.98). According to multivariate analysis, the independent CI predictors in patients with CHF and rLVEF were age, duration of AH, low adherence to therapy and high ceruloplasmin level of blood plasma.

Conclusions. Cognitive dysfunction was observed in the majority of patients with CHF and associated with age, duration of CHF symptoms, presence and duration of AH and IHD. High risk of CI have patients with NYHA III–IV functional class, worse quality of life and high ceruloplasmin level. At the same time, the risk of CI developing was lower in the individuals with better functional status (6-minute walking test, DASI), better adherence to the treatment, and better endothelium-mediated vasodilatory response. According to the results of multivariate analysis, independent predictors of CI in patients with CHF were age, duration of AH, poor adherence to treatment and high serum ceruloplasmin level.

Key words: chronic heart failure, cognitive impairment, neuropsychological testing, predictors, comorbidity.

УДК 616.721-002:[616.31+616.329]-008.843.1-008.64-092

Саліваційні розлади при анкілозивному спондилоартриті як чинник ерозиво-езофагеальної альтерації

Мета роботи — дослідити особливості ураження ерозиво-езофагеальної ділянки травного тракту у хворих на анкілозивний спондилоартрит (АС) залежно від стану салівації.

Матеріали та методи. Було обстежено 50 хворих на АС, у яких специфічні езофагеальні скарги виникали не менше 1 разу на тиждень. Усім хворим була проведена сіалометрія та езофагоскопія. Отримані результати порівнювали з результатами контрольної групи — 20 практично здорових осіб віком 40–50 років. Статистична обробка результатів включала визначення t-критерію Стьюдента, коефіцієнта асоціації Юла, критерію ϕ^* .

Результати та обговорення. За результатами ендоскопічного дослідження пацієнтів розділили на дві групи. Основну групу склали 26 хворих на АС та ерозивний езофагіт, до групи порівняння увійшли 24 пацієнти з АС без ерозивних ушкоджень слизової оболонки стравоходу. Встановлено, що ксеростомія турбувала більш ніж половину пацієнтів основної групи та чверть хворих групи порівняння. Виявлено прямий асоціативний зв'язок між відчуттям сухості в роті та ерозивним езофагітом. Також встановлено існування асоціативного зв'язку між ерозивним ураженням стравоходу та наявністю глоситу та/або стоматиту. Спостерігалось зменшення стимульованої секреції слини як в обох групах хворих порівняно зі здоровими особами, так і при міжгруповому порівнянні. Базальна салівація була зменшеною у хворих основної групи порівняно з пацієнтами групи порівняння й особами групи контролю. Водночас означений показник у хворих групи порівняння не мав відмінностей з аналогічним показником осіб групи контролю. Такі дані свідчили про відносну декомпенсацію слинних секреторних механізмів у хворих групи порівняння, які ще в змозі забезпечувати базальну секрецію, проте швидко виснажуються при їх стимуляції. В умовах пригнічення обох типів салівації формується підґрунтя для виникнення альтеративних змін ерозиво-езофагеальної ділянки. Встановлено, що показники базальної та стимульованої салівації у хворих з 3-ю клініко-рентгенологічною стадією були меншими порівняно з аналогічними у пацієнтів з 2-ю стадією АС. Саліваційну дисфункцію можна вважати позасуглобовим проявом АС, який відіграє провідну роль у формуванні уражень стравоходу і на який впливає як тривалість захворювання, так і його розтягнута в часі запальна активність.

Висновки. Саліваційна дисфункція притаманна хворим на АС. Вона проявляється ксеростомією, пригніченням базальної та стимульованої салівації. Як орган-мішень для альтерації при гіпосаліваційній дисфункції у хворих на АС виступає ерозиво-езофагеальна ділянка травного тракту. Ерозивний езофагіт у хворих на АС формується на тлі зниження як базальної, так і стимульованої салівації. Взаємопов'язане та симультанне ураження стравоходу й органів ротової порожнини у пацієнтів з РА є наслідком гіпосалівації та порушень механізмів цитопротекції, які виникли в результаті тривалого імунозапального процесу.

Ключові слова:

анкілозивний спондилоартрит, ерозивний езофагіт, глосит, стоматит, салівація, ксеростомія, патогенез.

Зниження секреторної активності слинних залоз (гіпосалівація) нерідко супроводжує перебіг багатьох терапевтичних захворювань, а її основний клінічний прояв — ксеростомія є доведеним

ISSN 1605-7295 (Print)

ISSN 2522-1175 (Online)



А.А. Заздравнов

Харківський національний медичний університет

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Заздравнов Андрій Анатолійович
д. мед. н., проф. кафедри загальної практики — сімейної медицини та внутрішніх хвороб

61015, м. Харків, пров. Внуківський, 10
Тел. (057) 725-06-35
E-mail: turisst@meta.ua

Стаття надійшла до редакції
31 липня 2018 р.

фактором ризику виникнення гастроентерологічних та стоматологічних захворювань. На сухість в роті скаржаться 87,7 % хворих на бронхіальну астму [1], 56,0–76,4 % осіб з цукровим діабетом [8, 9]. Проте, найчастіше зниження секреції слини спостерігається при ревматичній автоімунній патології. Гіпосалівація виявляється у 100 % пацієнтів з хворобою Шегрена, 79,2 % — із системним червоним вовчаком [7]; ксеростомія турбує 71,2 % хворих на системну склеродермію, 51 % — на ревматоїдний артрит [5].

Кліренс слини відіграє надзвичайно важливу роль у забезпеченні нормального функціонування ороезофагеальної зони, здійснюючи її механічне очищення (змивання) та стимулюючи перистальтику стравоходу. Багатокомпонентний склад слини справляє виражений захисний (хімічна та фізична агресія) та репаративний ефекти щодо слизових оболонок ротової порожнини і стравоходу [4]. Дана біологічна рідина з рН 5,75–7 нейтралізує кислотну активність, регулює мікробіологічне середовище, забезпечує мінералізуючу стосовно емалі зубів функцію, виявляє протективні властивості в преепітеліальному захисті слизових оболонок стравоходу та ротової порожнини. Клейкі мукопротеїни слини формують супраепітеліальний бар'єр, що запобігає ушкодженню епітелію [10]. Саліварний мелатонін справляє протизапальний та антиоксидантний ефекти, сприяє загоєнню епітеліальних дефектів [2]. Епідермальний фактор росту стимулює проліфераційну активність епітелію та ангиогенез, саліварні коагуляційні фактори посилюють локальний гемостаз, а калікреїн слини викликає дилатацію судин мікроциркуляторного русла навколо ушкоджень, збільшуючи доставку кисню до місця репарації [10].

Гіпосалівація закономірно справляє негативний вплив на стан органів ротової порожнини та стравоходу. У багатофакторному патогенезі езофагеальних ушкоджень саліваційним розладам належить одна з важливих ролей. Так, у 57,5 % хворих на гастроезофагеальну рефлюксну хворобу виявляється синдром ксеростомії [3]. Поряд з цим, у 67 % пацієнтів з хворобою Шегрена, захворюванням з абсолютною експресивністю гіпосалівації, виявляються ті або інші езофагеальні ураження [11].

Даних про стан салівації у пацієнтів з анкілозивним спондилоартритом (АС) немає, однак автоімунний характер даної ревматичної нозології передбачає високу достовірність гіпофункції слинних залоз. Водночас специфічні для ураження стравоходу скарги (печія, дисфагія, відрижка) є досить частими у хворих на АС.

Мета роботи — дослідити особливості ураження ороезофагеальної ділянки травного тракту у хворих на АС залежно від стану салівації.

Матеріали та методи

Було обстежено 50 хворих на АС 2-ї та 3-ї клініко-рентгенологічної стадії, у віці ($46,4 \pm 1,21$) року, в яких специфічні езофагеальні скарги (печія, дисфагія, відрижка) виникали не менше 1 разу на тиждень. Серед обстежених переважали чоловіки (47). Усім хворим поряд із загальноклінічним обстеженням проводилася сіалометрія. Базальну салівацію досліджували вранці натщесерце. Стимульована салівація оцінювалась за допомогою механічної стимуляції секреції слини при жуванні парафіну. Езофагоскопія виконувалася з використанням ендоскопа Olympus SIF-10. При виявленні ерозивного езофагіту ступінь його тяжкості оцінювався за результатами ендоскопічного дослідження з використанням Лос-Анджелеської класифікації (1998).

Отримані результати порівнювали з результатами контрольної групи — 20 практично здоровими особами віком 40–50 років. Пацієнти з маніфестним синдромом Шегрена в дослідженні не включалися.

Статистична обробка результатів полягала у визначенні середніх величин (M), їх помилок (m), достовірності розбіжностей статистичних показників (p). t-Критерій Стьюдента обчислювали в умовах параметричної статистики. Непараметричний коефіцієнт асоціації Юла визначали для аналізу зв'язків між атрибутивними ознаками, а критерій ϕ^* — кутове перетворення Фішера, використовували для порівняння часток якісних показників.

Результати та обговорення

Усім обстеженим хворим на АС було виконано ендоскопічне дослідження, за результатами якого пацієнтів розділили на дві групи. Основну групу склали 26 хворих на ерозивний езофагіт, в тому числі 8 осіб — із ступенем А, 9 — із ступенем В, 5 — із ступенем С, 4 — зі ступенем D за Лос-Анджелеською класифікацією. До групи порівняння ввійшли 24 пацієнти з АС без ерозивних ушкоджень слизової оболонки стравоходу.

Характеризуючи результати загального опитування хворих на АС обох груп, слід зазначити, що в жодному випадку скарги на сухість у роті не були домінуючими в клініці захворювання. Даний факт можна пояснити тим, що хворі фіксують свою увагу на клінічних проявах основного захворювання (АС) й не надають суттєвого значення іншим відчуттям. Між тим, при поглибленому опитуванні ксеростомія турбувала

Таблиця. Характеристика саливаційної функції у хворих на АС

Тип саливації	Основна група (n = 26)	Група порівняння (n = 24)	Контрольна група (n = 20)
Базальна, мл/хв	0,30 ± 0,013*#	0,36 ± 0,015	0,38 ± 0,015
Стимульована, мл/хв	1,87 ± 0,071***	2,13 ± 0,076 [§]	3,01 ± 0,217

Примітка. Відмінності достовірні порівняно з: * — аналогічним показником хворих групи порівняння ($t = 3,305$; $p = 0,002$); ** — аналогічним показником хворих групи порівняння ($t = 2,511$; $p = 0,016$); # — аналогічним показником осіб групи контролю ($t = 4,030$; $p < 0,001$); ## — аналогічним показником осіб групи контролю ($t = 4,992$; $p < 0,001$); § — аналогічним показником осіб групи контролю ($t = 3,827$; $p = 0,005$).

15 (57,7 %) пацієнтів основної групи та 7 (25,0 %) хворих групи порівняння. Розбіжності в експресивності даної скарги між групами обстежених хворих були достовірними ($\phi^* = 2,395$, зона значущості при $p < 0,05$ більше 2,31). Зазвичай, ксеростомія була інтермітуючою і турбувала обстежених осіб при несприятливих кліматичних умовах (спекотна, морозна, вітряна погода), фізичному та психоемоційному навантаженні, тривалій розмові тощо. Вельми характерною скаргою обстежених осіб була потреба в рідині для запивання під час харчування, розмови. Статистична обробка отриманих результатів виявила прямий асоціативний зв'язок помірної сили між наявністю відчуття сухості в роті та ерозивним езофагітом в обстежених пацієнтів: коефіцієнт асоціації Юла склав $Q = +0,607$.

При огляді ротової порожнини хворих на АС було встановлено, що 25 (96,1 %) з 26 пацієнтів основної групи не мали повного зубного ряду, в групі порівняння аналогічний показник склав 87,5 % — 21 з 24 хворих. Візуальні ознаки глоситу та / або стоматиту спостерігались у 20 (76,9 %) пацієнтів основної групи та у 10 (41,7 %) хворих групи порівняння. Розбіжності в частоті виявлення уражень слизової оболонки ротової порожнини між групами обстежених хворих були достовірними: $\phi^* = 2,597$, зона значущості при $p < 0,05$ більше 2,31). В обстежених пацієнтів встановлено існування позитивного асоціативного зв'язку помірної сили між ерозивним ураженням стравоходу та наявністю глоситу та/або

стоматиту ($Q = +0,647$). Такі результати свідчили про подібність етіопатогенезу езофагеальних та стоматологічних ускладнень АС.

Характеризуючи стан саливаційної функції у хворих на АС, можна констатувати, що, за даними сіалометрії, спостерігалось достовірне зменшення стимульованої секреції слини як в обох групах хворих порівняно зі здоровими особами, так і при міжгруповому порівнянні (таблиця).

Базальна секреція слини була достовірно зменшена у хворих основної групи порівняно з пацієнтами групи порівняння та особами групи контролю. Поряд з цим, зазначений показник у хворих групи порівняння не мав відмінностей стосовно аналогічного показника осіб групи контролю. Така картина саливаційних розладів свідчить про відносну декомпенсацію слинних секреторних механізмів у хворих групи порівняння, які ще в змозі забезпечувати базальну секрецію, проте швидко виснажуються при їх стимуляції. Коли ж пригнічення секреції охоплює обидва типи саливації (абсолютна декомпенсація), тоді формується підґрунтя для виникнення альтеративних змін ороезофагеальної ділянки.

Для оцінки ролі імунозапального процесу в генезі саливаційних розладів у хворих на АС було проведено дослідження темпу саливації залежно від стадії АС (рисунок).

Показники базальної та стимульованої саливації у хворих з 3-ю клініко-рентгенологічною стадією були достовірно ($t = 2,923$; $p = 0,005$ — базальна, $t = 2,697$; $p = 0,019$ — стимульована) меншими порівняно з пацієнтами з 2-ю стадією АС. Враховуючи те, що стадія АС є, певною мірою, інтегративною характеристикою перебігу, на яку впливає як тривалість захворювання, так і його розтягнута в часі запальна активність, можна сказати, що гіпосаливація при АС відображала загальну вісцеральну дегенерацію, спричинену перманентним впливом імунозапального процесу.

Таким чином, саливаційну дисфункцію можна вважати позасуглобовим проявом АС, який відіграє провідну роль у формуванні уражень стравоходу. Наявність саливаційних розладів слід враховувати в клінічній практиці. Прояви гіпосаливації (стоматит, глосит) можуть обмежувати застосування певних лікарських засобів базисної

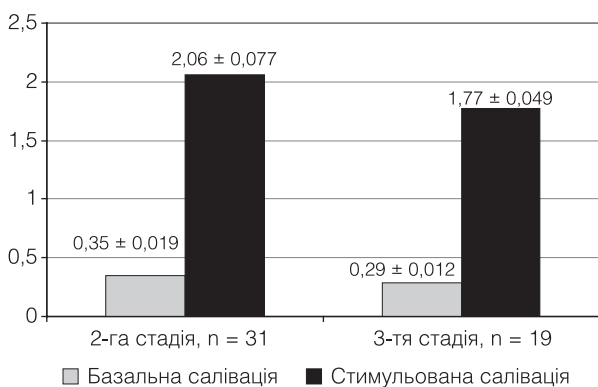


Рисунок. Стан саливації у хворих на АС залежно від клініко-рентгенологічної стадії захворювання, мл/хв, $M \pm m$

терапії АС, таких як метотрексат, сульфасалазин, для яких ураження ротової порожнини є одним з побічних ефектів. Недостатньо якісна механічна обробка їжі через нестачу зубів на тлі гіпосалівації сприяє контактному ушкодженню верхніх відділків травного тракту (ротова порожнина, стравохід) та подальшому поглибленню даних позасуглобових проявів захворювань.

Висновки

Саліваційна дисфункція притаманна хворим на АС. Вона проявляється ксеростомією, при-

гніченням базальної та стимульованої салівації. Як орган-мішень для альтерації при гіпосаліваційній дисфункції у хворих на АС виступає орозофагеальна ділянка травного тракту. Ерозивний езофагіт у хворих на АС формується на тлі зниження як базальної, так і стимульованої салівації. Взаємопов'язане та симультанне ураження стравоходу та органів ротової порожнини у пацієнтів з РА є наслідком гіпосалівації та порушень механізмів цитопротекції, які виникли в результаті тривалого імунозапального процесу.

Конфлікту інтересів немає.

Список літератури

1. Alcázar Navarrete B., Gómez-Moreno G., Aguilar-Salvatierra A. et al. Xerostomia relates to the degree of asthma control // *J. Oral Pathol. Med.*— 2015.— Vol. 44 (4).— P. 273—277. doi:10.1111/jop.12228.
2. Almughrabi O.M., Marzouk K.M., Hasqnato K.M., Shafik S.S. Melatonin levels in periodontal health and disease // *J. Periodontol. Res.*— 2013.— Vol. 48.— P. 315—321. doi:10.1111/jre.12010.
3. Campisi G., Lo Russo L., Di Liberto C. et al. Saliva variations in gastro-oesophageal reflux disease // *J. Dent.*— 2008.— Vol. 36 (4).— P. 268—271. doi:10.1016/j.jdent.2008.01.003.
4. Caruso A.A., Del Prete S., Ferrara L. et al. Relationship between gastroesophageal reflux disease and Ph nose and salivary: proposal of a simple method outpatient in patients adults // *Open Medicine.*— 2016.— Vol. 11 (1).— P. 381—386. doi:10.1515/med-2016-0069.
5. Chamani G., Shakibi M.R., Zarei M.R. et al. Assessment of relationship between xerostomia and oral health-related quality of life in patients with rheumatoid arthritis // *Oral Dis.* 2017.— Vol. 23 (8).— P. 1162—1167. doi: 10.1111/odi.12721.
6. Kobak S., Oksel F., Aksu K., Kabasakal Y. The frequency of sicca symptoms and Sjögren's syndrome in patients with systemic sclerosis // *Int. J. Rheum. Dis.*— 2013.— Vol. 16 (1).— P. 88—92. doi:10.1111/j.1756—85X.2012.01810.x
7. Leite C.A., Galera M.F., Espinosa M.M. et al. Prevalence of Hyposalivation in Patients with Systemic Lupus Erythematosus in a Brazilian Subpopulation // *Int. J. Rheum.*— 2015.— P. 730285. doi:10.1155/2015/730285.
8. Mauri-Obradors E., Estrugo-Devesa A., Jané-Salas E. et al. Oral manifestations of Diabetes Mellitus. A systematic review // *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal.*— 2017.— Vol. 22 (5).— P. e586—e594. doi:10.4317/medoral.21655.
9. Molania T., Alimohammadi M., Akha O. et al. The effect of xerostomia and hyposalivation on the quality of life of patients with type II diabetes mellitus // *Electronic Physician.*— 2017.— Vol. 9 (11).— P. 5814—5819. doi:10.19082/5814.
10. Pandey A.K. Physiology of Saliva // *An Overview Journal of Dentistry Indonesia.*— 2014.— Vol. 21.— N 1.— P. 32—38. doi:10.14693/jdi.v0i0.186.
11. Volter F., Fain O., Mathieu E., Thomas M. Esophageal Function and Sjögren's Syndrome // *Digestive Diseases and Sciences.*— 2004.— Vol. 49 (2).— P. 248—253. doi:10.1023/B:DDAS.0000017446.64582.62.

А.А. Заздравнов

Харьковский национальный медицинский университет

Расстройства саливации при анкилозирующем спондилоартрите как фактор орозофагеальной альтерации

Цель работы — изучить особенности поражения орозофагеальной зоны пищеварительного тракта у больных анкилозирующим спондилоартритом (АС) в зависимости от состояния слюноотделения.

Материалы и методы. Обследованы 50 больных АС, у которых специфические эзофагеальные жалобы возникали не менее 1 раза в неделю. Всем больным была проведена сналомерия и эзофагоскопия. Полученные результаты сравнивали с результатами контрольной группы — 20 практически здоровыми лицами в возрасте 40—50 лет. Статистическая обработка результатов включала определение t-критерия Стьюдента, коэффициента ассоциации Юла, критерия ϕ^* .

Результаты и обсуждение. По результатам эндоскопического исследования пациентов разделили на две группы. Основную группу составили 26 больных эрозивным эзофагитом, в группу сравнения вошли 24 пациента с АС без эрозивных повреждений слизистой оболочки пищевода. Установлено, что ксеростомия беспокоила более половины пациентов основной группы и четверть больных группы сравнения. Обнаружена прямая ассоциативная связь между ощущением сухости во рту и эрозивным эзофагитом. Также установлено существование ассоциативной связи между эрозивным поражением пищевода и наличием глоссита и/или стоматита. Наблюдалось уменьшение стимулированной секреции слюны как в обеих группах больных по сравнению со здоровыми лицами, так и при межгрупповом сопоставлении. Базальная саливация была уменьшена у больных основной группы по сравнению с пациентами группы сравнения и лицами группы контроля. Наряду с этим, указанный показатель в группе сравнения не имел отличий с аналогичным показателем лиц группы контроля. Такие данные свидетельствовали об относительной декомпенсации слюнных секреторных механизмов в группе сравнения, которые еще в состоянии обеспечивать базальную секрецию, однако быстро истощаются при их стимуляции. В условиях подавления

обоих типов слюноотделения формируется базис для возникновения альтеративных изменений орозофагеальной зоны. Установлено, что показатели базальной и стимулированной саливации у больных с 3-й клинико-рентгенологической стадией были меньше по сравнению с аналогичными у пациентов со 2-й стадией АС. Саливационную дисфункцию можно считать внесуставным проявлением АС, которое играет ведущую роль в формировании поражений пищевода и на которое влияет как продолжительность заболевания, так и его растянутая во времени воспалительная активность.

Выводы. Саливационная дисфункция характерна для больных АС. Она проявляется ксеростомией, угнетением базальной и стимулированной саливации. В качестве органа-мишени для альтерации при гипосаливационной дисфункции у больных АС выступает орозофагеальная зона пищеварительного тракта. Эрозивный эзофагит у больных АС формируется на фоне снижения как базальной, так и стимулированной саливации. Взаимосвязанное и симультанное поражение пищевода и органов ротовой полости у пациентов с РА является следствием гипосаливации и нарушений механизмов цитопroteкции, которые возникли в результате длительного аутоиммунного процесса.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилоартрит, эрозивный эзофагит, глоссит, стоматит, саливация, ксеростомия, патогенез.

A.A. Zazdravnov

Kharkiv National Medical University

Salivation disorders at ankylosing spondylitis as a factor of oesophageal alteration

Objective – to investigate the peculiarities of oesophageal lesions in patients with ankylosing spondylitis (AS) depending of the salivation state.

Materials and methods. Examinations involved 50 patients with AS, in all cases specific esophageal complaints arose at least once a week. All patients underwent sialometry and esophagoscopy. The obtained results were compared with the results of the control group consisting of 20 healthy persons aged 40 to 50 years. Statistical processing of the results included the determination of Student's ttest, the Yul's association coefficient and the criterion ϕ^* .

Results and discussion. Patients were divided into two groups, according to the results of endoscopic examination. The main group consisted of 26 patients with erosive esophagitis, the comparison group included 24 patients with AS without erosive lesions of the esophageal mucosa. It has been established that more than half the patients in the main group was disturbed by xerostomia, compared to the quarter of the patients in the comparison group. Moreover, the direct associative correlation has been established between the sensation of dry mouth and erosive esophagitis. The existence of an association between erosive lesion of the esophagus and the presence of glossitis and/or stomatitis has also been established. There was a decrease in stimulated saliva secretions in both groups of patients compared with healthy individuals and in intergroup comparison. Basal salivation was reduced in patients in the main group compared to patients in the comparison group and controls. Along with this, this index in the comparison group was not different when compared with the same index of persons in the control group. Obtained data indicated a relative decompensation of the salivary secretory mechanisms in the comparison group, which are still able to provide basal secretion, but are rapidly depleted upon their stimulation. The basis for alterative changes in the oesophageal zone is formed under conditions of suppression of both types of salivation. It has been established that the basal and stimulated salivation indices in patients with the 3rd clinical and radiologic stage of AS were less compared to those in patients with 2nd stage of AS. Salivation dysfunction can be considered an extraarticular manifestation of AS, which plays a leading role in the formation of oesophageal lesions. The duration of the disease and its prolonged inflammatory activity affects the expressiveness of hyposalivation.

Conclusions. Salivation dysfunction is inherent in patients with AS. It is manifested by xerostomia, oppression of basal and stimulated salivation. Oro-oesophageal zone of the digestive tract is the target organ for alteration in hyposalivation dysfunction in patients with AS. Erosive esophagitis in patients with AS is formed under conditions of a decrease in both basal and stimulated salivation. The interrelated and simultaneous lesions of the esophagus and oral cavity organs in patients with AS is a consequence of hyposalivation and violations of cytoprotection mechanisms that have arisen as a result of a prolonged autoimmune process.

Key words: ankylosing spondylitis, erosive esophagitis, glossitis, stomatitis, salivation, xerostomia, pathogenesis.

Поліморфізм гена β_1 -адренорецепторів та віддалений прогноз хворих із серцевою недостатністю

Мета роботи — дослідити вплив поліморфізму гена β_1 -адренорецепторів (β_1 -АР) на віддалений прогноз хворих із серцевою недостатністю (СН).

Матеріали та методи. Обстежено 195 хворих із СН II–IV ФК за NYHA (130 чоловіків та 65 жінок, середній вік $(61,7 \pm 2,9)$ року). Критеріями включення були: підписання інформованої згоди, систолічна дисфункція лівого шлуночка (ЛШ). Контрольну групу склали 30 осіб відповідного віку та статі без ознак СН. Титрування дози β -адреноблокаторів проводили відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів з діагностики та лікування СН (2016). Для визначення типу поліморфізму гена β_1 -АР проводили забір венозної крові з подальшим виділенням ДНК із лімфоцитів за методом Вольфганга. Були синтезовані праймери гена β_1 -АР (за двома алелями — 49 і 389). За допомогою полімеразної ланцюгової реакції в реальному часовому режимі визначали типи поліморфізму гена.

Результати та обговорення. У хворих із СН поліморфізм гена β_1 -АР типу Ser49Ser зустрічається в 76,9 %, Ser49Gly — в 23,1 %. Поліморфізм гена β_1 -АР типу Arg389Arg зустрічається в 53,3 % хворих з хронічною серцевою недостатністю, Gly389Arg — у 40 %, 7,7 % пацієнтів є гомозиготами за Gly389. Гаплотип гена β_1 -АР типу Ser49Ser-Arg389Arg зустрічається у 40,5 % хворих із СН, 28,7 % пацієнтів мають гаплотип Ser49Ser-Gly389Arg, 10,3 % — Ser49Gly-Gly389Arg, 12,8 % — Ser49Gly-Arg389Arg та 7,7 % — Ser49Ser-Gly389Gly. Виявлено зв'язок поліморфізму гена β_1 -АР з морфофункціональними параметрами серця при СН: хворі з поліморфізмом Ser49Gly мають більші розміри ЛШ (на 20,4 %) порівняно з гомозиготами (Ser49Ser); хворі з поліморфізмом типу Gly389Gly мають більші розміри лівого передсердя (на 22,5 %) та правого шлуночка (на 42,3 %) у порівнянні з гетерозиготними (Gly389Arg). Хворі із СН та гаплотипом Ser49Ser-Gly389Gly мають нижчу ЧСС, достовірно більші порожнини лівого передсердя (на 22,5 %) та правого шлуночка (на 42,3 %), а також негативну динаміку фракції викиду ЛШ (на — 5,2 %) протягом року. Найбільш позитивний вплив β -адреноблокаторів спостерігається у хворих із СН та гаплотипом Ser49Ser-Arg389Arg гена β_1 -АР. Згідно з проспективним спостережним дослідженням перебігу СН упродовж 5 років, незважаючи на застосування бісопрололу, у хворих із СН, незалежно від поліморфізму гена β_1 -АР, відбувається погіршення систолічної функції ЛШ (зменшення величини фракції викиду) на тлі невисокої ЧСС. Найбільша смертність спостерігається у хворих з поліморфізмом гена β -адреноблокаторів Gly389Gly (55,6 %). Восьмирічна смертність хворих із СН має тенденцію до збільшення у гомозиготних носіїв алеля Ser49Ser β_1 -АР порівняно з гетерозиготними Ser49Gly (на 12,6 %; $p > 0,05$), та Gly389Gly (на 16,4 %; $p = 0,064$) порівняно з Arg389Gly.

Висновки. Хворі з поліморфізмом Ser49Gly мають більші розміри ЛШ у порівнянні з гомозиготами (Ser49Ser); хворі з поліморфізмом типу Gly389Gly мають більші розміри лівого передсердя та правого шлуночка у порівнянні з гетерозиготними (Gly389Arg). Хворі із СН та гаплотипом Ser49Ser-Gly389Gly мають нижчу ЧСС, достовірно більші порожнини лівого передсердя та правого шлуночка, а також негативну динаміку фракції викиду ЛШ протягом року. Найбільш позитивний вплив β -адреноблокаторів спостерігається у хворих із СН та гаплотипом Ser49Ser-Arg389Arg гена β_1 -АР. Упродовж 5 років, незважаючи на застосування бісопрололу, у хворих із СН, незалежно від поліморфізму гена β_1 -АР, відбувається погіршення систолічної функції ЛШ на тлі невисокої ЧСС. Найбільша



**С.М. Пивовар,
Ю.С. Рудик,
Т.В. Лозик,
О.Б. Кротова**

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

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
10 квітня 2018 р.

смертність спостерігається у хворих з поліморфізмом гена β_1 -АР Gly389Gly. Восьмирічна смертність хворих має тенденцію до збільшення у гомозиготних носіїв алеля Ser49Ser β_1 -АР.

Ключові слова:

серцева недостатність, β -адреноблокатори, β_1 -адренорецептори, ген, поліморфізм.

На сьогодні β -адреноблокатори (β -АБ) є обов'язковою складовою медикаментозного лікування хворих із серцевою недостатністю (СН) та систолічною дисфункцією лівого шлуночка (ЛШ). Їх застосування є логічним, оскільки активація симпатoadреналової системи, поряд з ренін-ангіотензиною, відіграє ключову роль на усіх етапах серцево-судинного континууму [3–5, 7, 16, 19].

Індивідуальний режим прийому та дозування препарату призначається лікарем методом спроб та помилок. На сьогодні невідомо про жодні біомаркери, які дозволили б прогнозувати дію препарату, що в когось із хворих в обраній дозі буде більш ефективним, на іншого не подіє, а в деякого спричинить небажану побічну дію терапії. У даному аспекті одним з можливих раціональних підходів до призначення препаратів, а саме β -АБ, може бути оцінка взаємовідношення реакції на лікування з урахуванням генетичних особливостей конкретного хворого [8–10].

Генетичну залежність дії ліків почали вивчати задовго до повного розшифрування геному. Чим більше вивчали геном людини, тим більше розуміли, що в основі індивідуальної реакції на лікарський засіб може лежати поліморфізм одного нуклеотиду — SNP (single nucleotide polymorphism). SNP — одностановковий позиція в геномній ДНК, для котрої в певній популяції є різні варіанти послідовностей (алелі), причому рідкий алель зустрічається з частотою не менше 1 % [6].

Результати багатьох досліджень свідчать про те, що генетичний поліморфізм β_1 -адренорецепторів (β_1 -АР) дозволяє виділити серед пацієнтів із СН «респондентів» до β -АБ, а висока поширеність в популяції окремих видів поліморфізму генів β_1 -АР робить можливим розробку індивідуальних схем лікування з урахуванням фармакогенетичного профілю пацієнтів [10, 11, 13].

Мета роботи — дослідити вплив поліморфізму гена β_1 -АР на віддалений прогноз хворих із СН.

Матеріали та методи

Обстежено 195 хворих із СН II–IV ФК за НУНА (130 чоловіків та 65 жінок, середній вік $(61,7 \pm 2,9)$ року). Критеріями включення були: підписання інформованої згоди, систолічна дисфункція ЛШ. Контрольну групу склали 30 осіб

відповідного віку та статі без ознак СН. Титування дози β -АБ проводили у відповідності до рекомендацій Європейського товариства кардіологів з діагностики та лікування СН (2016) [18]. Для визначення типу поліморфізму гена β_1 -АР проводили забір венозної крові в пробірку з 0,3 мл 4 % цитрату натрію. У подальшому в ДНК з лімфоцитів за методом Вольфганга [2] були синтезовані праймери гена β_1 -АР (за двома алелями — 49 та 389). Прямі та зворотні праймери мали відповідно наступні нуклеотидні послідовності [17]:

5`-CGCTCTGCTGGCTGCCCTTCTTCC-3`
та 5`-TGGGCTTCGAGTTCACCTGCT ATC-3`.

За допомогою полімеразної ланцюгової реакції в реальному часовому режимі визначали типи поліморфізму гена за двома алелями — 49 та 389 [2].

Перевірку гіпотези про рівність середніх величин за двома групами проводили за допомогою двовибіркового t-критерію. Оцінку різниці серед частот ознак у групах проводили методом Пуассона. Під час перевірки статистичної гіпотези про рівність середніх для більш ніж двох груп одночасно застосовували однофакторний дисперсійний аналіз (ANOVA — Analysis of Variance). Дані представлені у вигляді $M \pm SD$, де M — середня величина, SD — стандартне відхилення. Розрахунки проводились за допомогою пакета прикладної програми Statistica 6.0.

Результати та обговорення

Встановлено, що у хворих із СН поліморфізм β_1 -АР типу Ser49Ser зустрічався у 150 випадках (76,9 %), Gly49Ser — у 45 хворих (23,1 %) (табл. 1).

Серед осіб контрольної групи поліморфізм гена β_1 -АР типу Ser49Ser зустрічався в 22 випадках (73,3 %), Gly49Ser — у 8 (26,7 %) (див. табл. 1). Достовірної різниці за частотою поліморфізму Ser49Gly гена β_1 -АР між групами не виявлено.

Таблиця 1. Частота поліморфізму Ser49 гена β_1 -АР

Поліморфізм	Групи		P
	Хворі із СН (n = 195)	Контрольна (n = 30)	
Ser49Ser	150 (76,9 %)	22 (73,3 %)	> 0,05
Gly49Ser	45 (23,1 %)	8 (26,7 %)	> 0,05
Gly49Gly	0	0	—

104 хворих із СН (53,3 %) мали поліморфізм гена β_1 -АР Arg389Arg, 76 пацієнтів (40 %) — поліморфізм Arg389Gly, 15 (7,7 %) — Gly389Gly (табл. 2).

Серед осіб контрольної групи поліморфізм β_1 -АР типу Arg389Arg зустрічався в 17 випадках (56,7 %), поліморфізм типу Arg389Gly — у 10 (33,3 %), Gly389Gly — у 3 (10,0 %) (див. табл. 2). Статистичний аналіз не виявив достовірної різниці за частотою даного поліморфізму між групами. Аналіз не виявив гендерних відмінностей у розподілі поліморфізмів гена β_1 -АР.

Проаналізовано частоти поєднання різних мутацій гена (гаплотип у хворих із СН та в контрольній групі) (табл. 3).

Не виявлено достовірної різниці в розподілі гаплотипів гена β_1 -АР у хворих із СН у порівнянні з референтною групою (див. табл. 3).

У ході дослідження було встановлено, що у хворих із СН та поліморфізмом гена β_1 -АР типу Ser49Gly кінцево-діастолічний розмір (КДР) ЛШ на 8,2 % більший порівняно з хворими з генотипом Ser49Ser ($p < 0,05$) та кінцево-систолічний розмір (КСР) ЛШ — на 11,8 % ($p < 0,05$) (табл. 4).

Вилучення з даної групи хворих з цукровим діабетом (ЦД) продемонструвало підвищення достовірності різниці за величинами КДР та КСР ЛШ (табл. 5). Так, у хворих, що мають поліморфізм гена Ser49Ser, КДР ЛШ на 20,4 % менший у порівнянні з пацієнтами з поліморфізмом Gly49Ser ($p < 0,01$). Подібна закономірність спостерігалась й стосовно КСР ЛШ.

Подальші статистичні розрахунки дозволили встановити, що гомозиготні хворі за Gly389Gly мають значно більші порожнини правого шлуночка (ПШ) та лівого передсердя (ЛП) порівняно з носіями алеля Arg389Gly (табл. 6).

У ході дослідження встановлено, що хворі з гаплотипом гена β_1 -АР типу Ser49Ser-Gly389Gly мають достовірно більші розміри ЛП (на 22,5 %) та ПШ (на 42,3 %) порівняно з хворими з гаплотипом Ser49Ser-Arg389Arg (табл. 7).

Аналіз отриманих даних продемонстрував, що у хворих з поліморфізмом гена типу Ser49Ser на тлі застосування β -АБ відбувається достовірне зниження ЧСС (на 12,4 %; $p < 0,05$) та підвищення фракції викиду ЛШ впродовж 1 року (на 9,8 %; $p < 0,05$) (табл. 8).

Водночас зменшення ЧСС на тлі застосування β -АБ у хворих з поліморфізмом гена Gly49Ser не має достовірного характеру. Величина ФВ ЛШ у цій підгрупі хворих також недостовірна (див. табл. 8).

У хворих з поліморфізмом гена типу Arg389Arg на тлі застосування β -АБ відбувається достовірне зниження ЧСС (на 15,5 %; $p < 0,05$) та підви-

Таблиця 2. Частота поліморфізму Arg389 гена β_1 -АР

Поліморфізм	Групи		p
	Хворі із СН (n = 195)	Контрольна (n = 30)	
Arg389Arg	104 (53,3 %)	17 (56,7 %)	> 0,05
Arg389Gly	76 (40 %)	10 (33,3 %)	> 0,05
Gly389Gly	15 (7,7 %)	3 (10,0 %)	> 0,05

Таблиця 3. Частота та вид гаплотипів гена β_1 -АР

Поліморфізм	Групи		p
	Хворі із СН (n = 195)	Контрольна (n = 30)	
Ser49Ser/Gly389Gly	15 (7,7 %)	3 (10,0 %)	> 0,05
Ser49Ser/Arg 389Gly	56 (28,7 %)	7 (23,3 %)	> 0,05
Ser49Ser/Arg389Arg	79 (40,5 %)	9 (30,0 %)	> 0,05
Ser49Gly/Arg389Arg	25 (12,8 %)	8 (26,7 %)	> 0,05
Ser49Gly/Arg 389 Gly	20 (10,3 %)	3 (10,0 %)	> 0,05

Таблиця 4. Поліморфізм гена β_1 -АР та розміри ЛШ

Параметри	Поліморфізм β_1 -адренорецепторів		p
	Ser49Ser (n = 150)	Gly49Ser (n = 45)	
	КДР, см	6,1 ± 0,4	
КСР, см	4,8 ± 0,2	5,4 ± 0,3	< 0,05

Таблиця 5. Поліморфізм гена β_1 -АР та розміри ЛШ у хворих із СН без ЦД

Параметри	Поліморфізм β_1 -адренорецепторів		p
	Ser49Ser (n = 102)	Gly49Ser (n = 30)	
	КДР, см	5,97 ± 0,3	
КСР, см	4,65 ± 0,4	5,89 ± 0,3	< 0,02

Таблиця 6. Поліморфізм гена β_1 -АР та розміри ЛП та ПШ у хворих із СН

Параметри	Поліморфізм β_1 -адренорецепторів			p
	Gly389Gly (n = 15)	Arg389Gly (n = 76)	Arg389Arg (n = 104)	
	ЛП, см	4,9 ± 0,4*	3,9 ± 0,3*	
ПШ, см	3,7 ± 0,2*	2,7 ± 0,2*	2,5 ± 0,3*	< 0,05

Примітка. * — достовірність відмінностей між групами хворих. Розташування позначки на одному рівні свідчить про відсутність різниці, на різних рівнях — про значущу відмінність. Так само в табл. 10.

Таблиця 7. Гаплотип гена β_1 -АР та розміри ЛП і ПШ у хворих із СН

Параметри	Гаплотип		p
	Ser49Ser-Gly389Gly (n = 15)	Ser49Ser-Arg389Arg (n = 79)	
	ЛП, см	4,9 ± 0,4	
ПШ, см	3,7 ± 0,3	2,6 ± 0,2	< 0,05

Таблиця 8. Динаміка ЧСС, ФВ ЛШ та поліморфізм Ser49 гена β_1 -АР у хворих із СН впродовж 1 року терапії β -АБ

Параметри	Поліморфізм		p
	Ser49Ser (n = 150)	Gly49Ser (n = 45)	
Δ ЧСС, %	-12,4 \pm 0,4*	-10,5 \pm 0,6	< 0,05
Δ ФВ ЛШ, %	+9,8 \pm 0,2*	+8,2 \pm 0,2	> 0,05

Примітка. * Достовірність різниці параметрів у динаміці спостереження (p < 0,05). Так само в табл. 9—11.

Таблиця 9. Динаміка ЧСС, ФВ ЛШ та поліморфізм Arg389 гена β_1 -АР у хворих із СН впродовж 1 року терапії β -АБ

Параметри	Поліморфізм		
	Arg389Arg (n = 104)	Arg389Gly (n = 76)	Gly389Gly (n = 76)
Δ ЧСС, %	-15,5 \pm 0,5*	-12,8 \pm 0,3*	-5,3 \pm 0,6
Δ ФВ ЛШ, %	+11,7 \pm 0,3*	+9,3 \pm 0,3*	-8,3 \pm 0,1

щення фракції викиду ЛШ впродовж 1 року (на 11,7 %; p < 0,05) (табл. 9).

Достовірна динаміка вказаних параметрів спостерігалась і у хворих з поліморфізмом Arg389Gly, відсутній достовірний рівень змін при поліморфізмі Gly389Gly (див. табл. 9). Подальший аналіз дозволив встановити, що хворі із СН та гаплотипом гена β_1 -АР Ser49Ser-Gly389Gly мають негативну динаміку величини ФВ ЛШ (табл. 10).

Так, через 1 рік спостереження у підгрупі пацієнтів з гаплотипом гена Ser49Ser-Gly389Gly спостерігалось зниження величини ФВ ЛШ на 5,2 % (p < 0,05) (див. табл. 10) та відсутність динаміки ЧСС.

У хворих з гаплотипом Ser49Ser-Arg389Arg величина ФВ ЛШ підвищилась на 8,8 % (p < 0,05), а ЧСС знизилась на 12,6 % (p < 0,05).

У підгрупах хворих з гаплотипами Ser49Gly-Arg389Arg та Ser49Gly-Arg389Gly не спостеріга-

лося достовірної динаміки величини ФВ ЛШ та ЧСС. У хворих з гаплотипом Ser49Ser-Arg389Gly гена спостерігалось достовірне підвищення ФВ ЛШ — до 5,6 % та зниження ЧСС до 11,6 %.

У ході дослідження було визначено, що хворі з гаплотипом Ser49Ser/Gly389Gly мають найбільшу частоту госпіталізацій впродовж 2 років у зв'язку з декомпенсацією СН (86,7 %). Ці дані є більш достовірними порівняно з частотою госпіталізацій у групі хворих з гаплотипами Ser49Ser/Arg389Gly, Ser49Ser/Arg389Arg і Ser49Gly/Arg389Arg (табл. 11).

Таким чином, аналізуючи отримані дані, можна зазначити, що найбільш несприятливим гаплотипом гена β_1 -АР для перебігу СН є тип Ser49Ser/Gly389Gly. Хворі з даним гаплотипом мають негативну динаміку величини ФВ ЛШ протягом періоду спостереження (подальше погіршення скоротливої здатності міокарда), погану хронотропну відповідь на застосування β -АБ та найбільшу частоту госпіталізацій у зв'язку з декомпенсацією захворювання.

У подальшому було досліджено 5-річний перебіг СН. У пацієнтів було визначено поліморфізм гена β_1 -АР за 389 та 49 алейями. Клінічна характеристика хворих представлена в табл. 12.

Статистичний аналіз продемонстрував, що впродовж 1 року терапії β -АБ (бісопролол) відбувалося статистично значуще зростання величини ФВ ЛШ у групі хворих з поліморфізмом β_1 -АР Arg389Arg (на 11,7 %; p < 0,05); у групі з поліморфізмом Arg389Gly — на 6,1 % (p < 0,05). У групі хворих з поліморфізмом Gly389Gly відбувалося недостовірне зниження ФВ ЛШ (на 4,1 %; p > 0,05) (табл. 13).

Вищеописані зміни ФВ ЛШ відбувалися на тлі достовірного зниження ЧСС у групі хворих з поліморфізмом β_1 -АР Arg389Arg (на 19,1 %; p < 0,05); з поліморфізмом Arg389Gly (на 12,8 %; p < 0,05). Однак у групі хворих з поліморфізмом

Таблиця 10. Залежність динаміки ЧСС та ФВ ЛШ від гаплотипу гена β_1 -АР у хворих із СН впродовж 1 року терапії β -АБ

Параметри	Гаплотип				
	Ser49Ser/Gly389Gly (n = 15)	Ser49Ser/Arg389Gly (n = 56)	Ser49Ser/Arg389Arg (n = 79)	Ser49Gly/Arg389Arg (n = 25)	Ser49Gly/Arg389Gly (n = 20)
Δ ФВ ЛШ, %	-5,2 \pm 0,2*	+5,6 \pm 0,3*	+8,8 \pm 0,4*	+6,2 \pm 0,3	+3,1 \pm 0,2
Δ ЧСС, %	-1,2 \pm 0,2	-11,6 \pm 0,8*	-12,6 \pm 0,6*	-11,1 \pm 0,8	-10,8 \pm 0,9

Таблиця 11. Частота госпіталізацій хворих впродовж 2 років та гаплотип β_1 -АР

Гаплотип	p				
		Ser49Ser/Gly389Gly (n = 15)	Ser49Ser/Arg389Gly (n = 56)	Ser49Ser/Arg389Arg (n = 79)	Ser49Gly/Arg389Arg (n = 25)
13 (86,7 %)*	< 0,05	19 (33,9 %)*	25 (31,6 %)*	12 (48,0 %)*	11 (55 %)*

Gly389Gly не спостерігалось достовірного зниження ЧСС (табл. 14).

Аналіз добової максимально переносимої дози бісопрололу показав, що у групі хворих з гаплотипом Ser49Ser/Gly389Gly вона на 11,5 % більша порівняно з хворими з іншими гаплотипами (табл. 15).

У даній групі хворих (гаплотип Ser49Ser/Gly389Gly), незважаючи на більшу добову дозу бісопрололу, зменшення ЧСС було тільки на 10,2/хв, порівняно з 18,1/хв у хворих з іншими гаплотипами ($p < 0,05$) (табл. 16).

При аналізі динаміки величини ФВ ЛШ впродовж 5 років спостереження виявлено її зменшення незалежно від виду поліморфізму гена (табл. 17).

Слід зазначити, що в динаміці спостереження ЧСС була достовірно нижчою через 5 років терапії, порівняно з періодом включення до НДР. Так, у групі хворих з поліморфізмом гена Arg389Arg ЧСС зменшилася на 16,1 % ($p < 0,05$), з поліморфізмом Arg389Gly – на 12,5 % ($p < 0,05$). У групі хворих з поліморфізмом Gly389Gly достовірного зниження ЧСС не спостерігалось (табл. 18).

При аналізі 5-річної смертності було встановлено, що в групі хворих з поліморфізмом гена Gly389Gly вона склала 55,6 %, тоді як серед хворих «носіїв» Arg389 – 19,0 % ($p < 0,05$) (табл. 19).

Статистичний аналіз також продемонстрував, що серед гомозиготних хворих за гліцином (Gly389Gly), які померли впродовж 5 років спостереження, величина ФВ ЛШ була на 36 % меншою, ніж у групі гомо- та гетерозиготних хворих за аргініном (Arg389Arg + Arg389Gly) ($p = 0,051$) (табл. 20).

Достовірної різниці в 5-річній смертності серед груп хворих з різним типом поліморфізму гена β_1 -АР типу Ser49Gly не виявлено (табл. 21).

Проведено аналіз смертності хворих із СН впродовж 8 років спостереження (табл. 22). Статистичний розрахунок із застосуванням методу χ^2 не продемонстрував достовірного впливу поліморфізму на виживання хворих.

Подальший аналіз дозволив побудувати криві виживання (Каплана–Мейера). Встановлено, що гомозиготне носійство алеля Ser49 на рівні тенденції підвищує кумулятивний ризик смерті впродовж 8 років на 12,6 % ($p > 0,05$).

Дані щодо залежності 8-річної смертності хворих із СН та поліморфізм Arg389Gly гена β_1 -АР представлені в табл. 23.

При побудові кривих виживання Каплана–Мейера було встановлено, що гомозиготне носійство алеля Gly389Gly підвищує кумулятивний ризик смерті впродовж 8 років на 16,4 % ($p = 0,064$).

Таблиця 12. Характеристика хворих із СН, що ввійшли до когорти 5-річного спостереження ($n = 106$)

Показник	Абс. (%)
Чоловіки	62 (58,5)
Жінки	44 (41,5)
Середній вік, роки (M \pm m)	(66,9 \pm 1,0)
Післяінфарктний кардіосклероз	72 (67,9)
Гіпертонічна хвороба	106 (100)

Таблиця 13. Динаміка величини ФВ ЛШ у хворих із СН впродовж 1 року лікування β -АБ

Поліморфізм гена β_1 -АР	Період включення до дослідження	Через 1 рік спостереження	p
Arg389Arg (n = 53)	34,1 \pm 5,6	38,1 \pm 2,3	< 0,05
Arg389Gly (n = 40)	34,6 \pm 2,3	36,7 \pm 1,6	< 0,05
Gly389Gly (n = 13)	33,9 \pm 1,2	32,5 \pm 1,6	> 0,05

Таблиця 14. Динаміка ЧСС у хворих із СН впродовж 1 року лікування β -АБ

Поліморфізм гена β_1 -АР	Період включення до НДР	Через 1 рік спостереження	p
Arg389Arg (n = 53)	82,1 \pm 7,7	66,4 \pm 3,5	< 0,05
Arg389Gly (n = 40)	80,5 \pm 3,1	70,2 \pm 1,2	< 0,05
Gly389Gly (n = 13)	79,8 \pm 2,5	73,7 \pm 1,9	> 0,05

Таблиця 15. Середня добова доза бісопрололу у хворих із СН

Ser49Ser/Gly389Gly	Інші гаплотипи	p
7,25 \pm 5,3	6,5 \pm 7,5	= 0,06

Таблиця 16. Динаміка величини ЧСС у хворих із СН впродовж 1 року лікування β -АБ залежно від гаплотипу гена β_1 -АР

Ser49Ser/Gly389Gly	Інші гаплотипи	P
-10,2 \pm 2,1	-18,1 \pm 6,3	< 0,05

Таблиця 17. Динаміка ФВ ЛШ у хворих із СН впродовж 5 років лікування β -АБ

Поліморфізм гена β_1 -АР	Період включення до НДР	Через 5 років спостереження	p
Arg389Arg (n = 45)	38,8 \pm 6,1	34,5 \pm 5,3	= 0,32
Arg389Gly (n = 36)	36,5 \pm 3,1	35,1 \pm 2,8	= 0,45
Gly389Gly (n = 8)	34,3 \pm 2,8	31,8 \pm 3,1	= 0,88

Таблиця 18. Динаміка ЧСС у хворих із СН впродовж 5 років лікування β -АБ

Поліморфізм гена β_1 -АР	Період включення до НДР	Через 1 рік спостереження	p
Arg389Arg (n = 45)	80,3 \pm 6,3	67,4 \pm 2,3	< 0,05
Arg389Gly (n = 36)	78,4 \pm 2,8	68,6 \pm 4,3	< 0,05
Gly389Gly (n = 8)	85,5 \pm 3,7	72,6 \pm 5,9	> 0,05

Таблиця 19. П'ятирічна смертність хворих із СН та поліморфізм гена β_1 -АР (Arg389Gly)

Поліморфізм гена β_1 -АР		P
Arg389Arg + Arg389Gly	Gly389Gly	
19,0 %	55,6 %	< 0,05

Таблиця 20. Величина ФВ ЛШ у хворих із СН, які померли впродовж 5 років

Поліморфізм гена β_1 -АР		P
Arg389Arg + Arg389Gly	Gly389Gly	
43,1 ± 5,3 %	31,5 ± 3,5 %	= 0,051

Таблиця 21. П'ятирічна смертність хворих із СН та поліморфізм гена β_1 -АР Ser49Gly

Поліморфізм гена β_1 -АР		P
Ser49Ser	Ser49Gly	
25,9 %	13,3 %	> 0,05

Таблиця 22. Восьмирічна смертність хворих із СН та поліморфізм Ser49Gly (n = 105)

Результат захворювання	Поліморфізм гена β_1 -АР		Достовірність
	Ser49Ser	Ser49Gly	
Виживання	62 (59,0 %)	19 (18,1 %)	$\chi^2 = 1,34$
Смерть	21 (20,0 %)	3 (2,9 %)	p > 0,05

Таблиця 23. Восьмирічна смертність пацієнтів із СН та поліморфізм Arg389Gly (n = 100)

Результат захворювання	Поліморфізм гена β_1 -АР			Достовірність
	Arg389Arg	Arg389Gly	Gly389Gly	
Виживання	36 (36,0 %)	29 (29,0 %)	9 (9,0 %)	$\chi^2 = 1,28$
Смерть	16 (16,0 %)	5 (5,0 %)	5 (5,0 %)	p > 0,05

За даними літератури, 64,3 % американського населення є гомозиготним за нуклеотидом Arg389 гена β_1 -АР, 28,6 % — гетерозиготи (Arg/Gly389), 7,1 % — гомозиготи (Gly389) [13]. Даних про поширеність поліморфізму β_1 -АР у слов'янській популяції нами не знайдено. Є дані про те, що частота мутації гена Gly389 серед осіб європейської раси досягає 30 % [17].

Незважаючи на те, що виявлені тенденції носять попередній характер у зв'язку з невеликою кількістю обстежених хворих, можна припустити, що найбільш несприятливим для клінічного перебігу СН є гаплотип Ser49Ser/Gly389Gly. У пацієнтів з цим гаплотипом, частота якого, за нашими даними, не перевищує 10 %, незважаючи на терапію β -АБ, спостерігається подальше зниження ФВ ЛШ і найбільша частота госпіталізацій у зв'язку з декомпенсацією СН. Отримані дані погоджуються з даними інших літературних джерел, котрі свідчать, що полімор-

фізм β_1 -АР може мати суттєвий вплив на лікування β -АБ. Передбачається, що результати аналізу будуть покладені в основу створення фармакогенетичного профілю пацієнта, що дозволить запропонувати максимально ефективну схему лікувальних заходів для запобігання розвитку СН і підвищити ефективність лікування [1, 14, 15].

На сьогодні в багатьох лікарів існує помилкове уявлення про фармакогенетичне тестування як про дуже складний, вартісний і недоступний метод. Фармакогенетичне тестування ґрунтується на рутинній полімеразній ланцюговій реакції (ПЛР) і, що не менш важливо, проводиться лише один раз у житті. При цьому у хворого потрібно взяти лише 1 мл крові з вени, і немає значення, коли береться матеріал для фармакогенетичного тестування: при загостренні захворювання або в період ремісії, до або після їди, й т. ін. Що стосується вартості, то для визначення одного поліморфізму вона не перевищує вартості інших досліджень, що виконуються за допомогою ПЛР (наприклад, на вірусний гепатит або ВІЛ). Крім того, нині активно розробляються так звані ДНК-чипи, за допомогою яких у хворого можна швидко виявити кілька десятків генетичних поліморфізмів, що визначають чутливість до тих чи інших лікарських засобів. Один такий фармакогенетичний ДНК-чип дозволено до застосування в Європі (Амплічип Р-450), і він створений для вибору нейролептиків і антидепресантів, а також режимів їх дозування. Ймовірно, незабаром будуть створені кардіологічні, пульмонологічні, гастроентерологічні, онкологічні, психіатричні та інші чипи. Йдеться про створення в недалекому майбутньому фармакогенетичного паспорта пацієнта. При цьому лікар, навіть при першій зустрічі з пацієнтом, за допомогою його фармакогенетичних даних може обрати найбільш ефективний і безпечний препарат в оптимальному дозуванні [20].

Висновки

1. У хворих із серцевою недостатністю поліморфізм гена β_1 -адренорецепторів типу Ser49Ser зустрічається у 76,9 %, Ser49Gly — у 23,1 %. Поліморфізм гена β_1 -адренорецепторів типу Arg389Arg зустрічається у 53,3 % хворих з хронічною серцевою недостатністю, Gly389Arg — у 40 %, 7,7 % пацієнтів є гомозиготами за Gly389.

2. Гаплотип гена β_1 -адренорецепторів типу Ser49Ser-Arg389Arg зустрічається у 40,5 % хворих із серцевою недостатністю; 28,7 % пацієнтів мають гаплотип Ser49Ser-Gly389Arg, 10,3 % — Ser49Gly-Gly389Arg, 12,8 % — Ser49Gly-Arg389Arg та 7,7 % — Ser49Ser-Gly389Gly.

3. Виявлено зв'язок поліморфізму гена β_1 -адренорецепторів з морфофункціональними параметрами серця при серцевій недостатності: хворі з поліморфізмом Ser49Gly мають більші розміри лівого шлуночка (на 20,4 %) у порівнянні з гомозиготами (Ser49Ser); хворі з поліморфізмом типу Gly389Gly мають більші розміри лівого передсердя (на 22,5 %) та правого шлуночка (на 42,3 %) у порівнянні з гетерозиготними (Gly389Arg).

4. Хворі з хронічною серцевою недостатністю та гаплотипом Ser49Ser-Gly389Gly мають нижчу ЧСС, достовірно більші порожнини лівого передсердя (на 22,5 %) та правого шлуночка (на 42,3 %), а також негативну динаміку фракції викиду лівого шлуночка (на 5,2 %) впродовж 1 року.

5. Найбільш позитивний вплив β -адреноблокаторів спостерігається у хворих із серцевою

недостатністю та гаплотипом Ser49Ser-Arg389Arg гена β_1 -адренорецепторів.

6. Згідно із проспективним спостережним дослідженням перебігу серцевої недостатності протягом 5 років, незважаючи на застосування бісопрололу, у хворих із серцевою недостатністю, незалежно від поліморфізму гена β_1 -адренорецепторів, відбувається погіршення систолічної функції лівого шлуночка (зменшення величини фракції викиду) на тлі невисокої ЧСС. Найбільша смертність спостерігається у хворих з поліморфізмом гена β -адренорецепторів Gly389Gly (55,6 %).

7. Восьмирічна смертність хворих із серцевою недостатністю має тенденцію до збільшення у гомозиготних носіїв алеля Ser49Ser β_1 -адренорецепторів порівняно з гетерозиготними Ser49Gly (на 12,6 %; $p > 0,05$), та Gly389Gly (на 16,4 %; $p = 0,064$) порівняно з Arg389Gly.

Конфлікту інтересів немає. Участь авторів: концепція та дизайн дослідження — Ю.С. Рудик, С.М. Пивовар; збір даних — С.М. Пивовар, О.Б. Кротова; лабораторне обстеження хворих — Т.В. Лозик; статистична обробка — С.М. Пивовар; огляд літератури — С.М. Пивовар; написання тексту — С.М. Пивовар; редагування статті — Ю.С. Рудик, Т.В. Лозик, О.Б. Кротова.

Список літератури

1. Воронков Л.Г., Ільницька М.Р., Бабич П.М. Прогноз пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю та систолічною дисфункцією лівого шлуночка залежно від даних неінвазивних методів обстеження // Укр. тер. журн. — 2015. — № 1. — С. 24—31.
2. Глик Б., Пастернак Дж. Молекулярная биотехнология. Принципы и применение. Пер. с англ. — М.: Мир, 2002. — 589 с.
3. Пивовар С.М. Залежність перебігу серцевої недостатності від поліморфізму Gln27Glu гена β_2 -адренорецепторів // Укр. тер. журн. — 2016. — № 3. — С. 50—55.
4. Робоча група Українського наукового товариства кардіологів. Рекомендації Української асоціації кардіологів з діагностики, лікування та профілактики серцевої недостатності у дорослих / Ред. Л.Г. Воронков. — К.: Четверта хвиля, 2014. — 47 с.
5. Рудик Ю.С., Попович А.С., Висоцька О.В., Страшненко Г.М. Поліморфізм C825T (rs5443) гена b3-субодиниці G-протеїну та перебіг серцевої недостатності // Укр. тер. журн. — 2016. — № 2. — С. 46—52.
6. Brookes A.J. The essence of SNP // Gene. — 1999. — Vol. 234. — P. 177—186.
7. Bruck H., Leineweber K., Temme T. et al. The Arg389Gly beta1-adrenoceptor polymorphism and catecholamine effects on plasma-renin activity // J. Am. Coll. Cardiol. — 2005. — Vol. 6. — P. 2111—2115. doi.org/10.1016/j.jacc.2005.08.041.
8. Cresci S., Kelly R.J., Cappola T.P. et al. Clinical and genetic modifiers of long-term survival in heart failure // J. Am. Coll. Cardiol. — 2009. — Vol. 54. — P. 432—444. doi.org/10.1016/j.jacc.2009.05.009.
9. Fiuzat M., Neely M.L., Starr A.Z. et al. Association between adrenergic receptor genotypes and beta-blocker dose in heart failure patients: analysis from the HF-ACTION DNA substudy // Eur. J. Heart Fail. — 2013. — Vol. 15. — P. 258—266. doi.org/10.3410/f.717961685.793464442.
10. Forleo C., Resta N., Sorrentino S. et al. Association of beta-adrenergic receptor polymorphisms and progression to heart failure in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy // Am. J. Med. — 2004. — Vol. 117. — P. 451—458.
11. Hae-Young Lee, Wook-Jin Chung, Hui-Kyung Jeon. Impact of the β -1 adrenergic receptor polymorphism on tolerability and efficacy of bisoprolol therapy in Korean heart failure patients: association between β adrenergic receptor polymorphism and bisoprolol therapy in heart failure (ABBA) study // Korean J. Intern. Med. — 2016. — Vol. 31. — P. 277—287. doi.org/10.3904/kjim.2015.043.
12. John J.V. McMurray, Stamatis Adamopoulos, Anker S.D. et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology // Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC European Heart Journal. 2012. — Vol. 33. — P. 1787—1847. doi: 10.1093/eurheartj/ehs104.
13. Kaye D.M., Smirk B., Williams C. et al. Beta-adrenergic receptor genotype influence the response to carvedilol in patients with congestive heart failure // Pharmacogenetics. — 2003. — Vol. 13. — P. 379—382. doi.org/10.1097/00008571-200307000-00002.
14. Lee H.Y., Cho H.J., Kim H.Y. et al. Effects of intensive versus mild lipid lowering by statins in patients with ischemic congestive heart failure: Korean Pitavastatin Heart Failure (SAPHIRE) study // Korean J. Intern. Med. — 2014. — Vol. 29. — P. 754—763. doi.org/10.3904/kjim.2014.29.6.754.
15. Lee S.E., Cho H.J., Lee H.Y. et al. A multicentre cohort study of acute heart failure syndromes in Korea: rationale, design, and interim observations of the Korean Acute Heart Failure (KorAHF) registry // Eur. J. Heart Fail. — 2014. — Vol. 16. — P. 700—708. doi.org/10.1002/ejhf.91.
16. Leonid Voronkov, Elena Filatova, Alina Lyashenko et al. 36 months survivability and its predictors in patients with chronic heart failure and decreased fraction of left ventricular ejection depending on sex // Eureka: health sciences. — 2017. — N 5. — P. 44—49. doi.org/10.21303/2504-5679.2017.00408.
17. Maqbool A., Hall A.S., Ball S.G. et al. The polymorphisms of beta1-adrenoceptor: identification and rapid screening assay // Lancet. — 1999. — Vol. 13. — P. 353—356. doi.org/10.1016/s0140-6736(99)00549-8.
18. 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. — P. 123 doi:10.1093/eurheartj/ehw128.
19. Rienstra M., Damman K., Mulder B.A. et al. Beta-blockers and

outcome in heart failure and atrial fibrillation: a meta-analysis. *JACC Heart Fail.*— 2013.— Vol. 1.— P. 21—28. doi.org/10.1016/j.jchf.2012.09.002.

20. Yoguev D., Basheer M., Blotnick S., Caraco Y., Muszkat M. Effects

of sex and the common ADRB1 389 genetic polymorphism on the hemodynamic response to dobutamine. *Pharmacogenet Genomics.*— 2015.— Vol. 25.— P. 555—563. doi.org/10.1097/fpc.000000000000174.

С.Н. Пивовар, Ю.С. Рудик, Т.В. Лозик, О.Б. Кротова

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

Полиморфизм гена β_1 -адренорецепторов и отдаленный прогноз больных с сердечной недостаточностью

Цель работы — исследовать влияние полиморфизма гена β_1 -адренорецепторов (β_1 -АР) на отдаленный прогноз больных с сердечной недостаточностью (СН).

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 195 больных с СН II–IV ФК по NYHA (130 мужчин и 65 женщин, средний возраст $(61,7 \pm 2,9)$ года). Критериями включения были: подписание информированного согласия, систолическая дисфункция левого желудочка (ЛЖ). Контрольную группу составили 30 человек соответствующего возраста и пола без признаков СН. Титрование дозы β -адреноблокаторов проводили в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов (2016). При определении типа полиморфизма гена β_1 -АР проводили забор венозной крови с последующим выделением ДНК из лимфоцитов методом Вольфганга. Синтезированы праймеры гена β_1 -АР (по двум аллелям — 49 и 389). С помощью полимеразной цепной реакции в реальном временном режиме определяли типы полиморфизма гена.

Результаты и обсуждение. У больных с СН полиморфизм гена β_1 -АР типа Ser49Ser встречается в 76,9 %, Ser49Gly — в 23,1 %. Полиморфизм гена β_1 -АР типа Arg389Arg встречается у 53,3 % больных с СН, Gly389Arg — у 40 %, 7,7 % пациентов являются гомозиготами по Gly389. Гаплотип гена β_1 -АР типа Ser49Ser-Arg389Arg встречается у 40,5 % больных с СН, у 28,7 % — гаплотип Ser49Ser-Gly389Arg, 10,3 % — Ser49Gly-Gly389Arg, 12,8 % — Ser49Gly-Arg389Arg и 7,7 % — Ser49Ser-Gly389Gly. Выявлена связь полиморфизма гена β_1 -АР с морфофункциональными параметрами сердца при СН: больные с полиморфизмом Ser49Gly имеют большие размеры ЛЖ (на 20,4 %) по сравнению с гомозиготами (Ser49Ser). Больные с полиморфизмом типа Gly389Gly имеют большие размеры левого предсердия (на 22,5 %) и правого желудочка (на 42,3 %) по сравнению с гетерозиготными (Gly389Arg). Больные с СН и гаплотипом Ser49Ser-Gly389Gly имеют низкую ЧСС, большие полости левого предсердия (на 22,5 %) и правого желудочка (на 42,3 %), а также негативную динамику фракции выброса ЛЖ (на 5,2 %) на протяжении года. Наиболее положительное влияние β -адреноблокаторов наблюдается у больных с СН и гаплотипом Ser49Ser-Arg389Arg гена β_1 -АР. Согласно данным проспективного наблюдательного исследования течения СН на протяжении 5 лет, несмотря на применение бисопролола, у больных с СН, независимо от полиморфизма гена β_1 -АР, происходит ухудшение систолической функции ЛЖ (уменьшение фракции выброса) на фоне невысокой ЧСС. Наибольшая смертность наблюдается у больных с полиморфизмом гена β_1 -АР Gly389Gly (55,6 %). Восемилетняя смертность больных с СН имеет тенденцию к увеличению у гомозиготных носителей аллеля Ser49Ser β_1 -АР по отношению к гетерозиготам Ser49Gly (на 12,6 %; $p < 0,05$) и на 16,4 % ($p = 0,064$) при Gly389Gly генотипе по сравнению с носителями Arg389Gly аллеля.

Выводы. Больные с полиморфизмом Ser49Gly имеют большие размеры ЛЖ в сравнении с гомозиготами (Ser49Ser). Больные с полиморфизмом типа Gly389Gly имеют большие размеры левого предсердия и правого желудочка по сравнению с гетерозиготными (Gly389Arg). Больные с СН и гаплотипом Ser49Ser-Gly389Gly имеют низкую ЧСС, большие полости левого предсердия и правого желудочка, а также негативную динамику фракции выброса ЛЖ на протяжении года. Наиболее положительное влияние β -адреноблокаторов наблюдается у больных с СН и гаплотипом Ser49Ser-Arg389Arg гена β_1 -АР. На протяжении 5 лет, несмотря на применение бисопролола, у больных с СН, независимо от полиморфизма гена β_1 -АР, происходит ухудшение систолической функции ЛЖ на фоне невысокой ЧСС. Наибольшая смертность наблюдается у больных с полиморфизмом гена β_1 -АР Gly389Gly. Восемилетняя смертность больных имеет тенденцию к увеличению у гомозиготных носителей аллеля Ser49Ser β_1 -АР.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, β -адреноблокаторы, β_1 -адренорецепторы, ген, полиморфизм.

S.M. Pyvovar, Yu.S. Rudyk, T.V. Lozyk, O.B. Krotova

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

The polymorphism of a gene β_1 -adrenoreceptors and a long-term forecast of patients with heart failure

Objective — to investigate of the effect of polymorphism β_1 -adrenoreceptors (β_1 -AR) gene on the long-term prognosis of patients with heart failure (HF).

Materials and methods. The investigation involved 195 patients with NYHA HF II–IV (130 men and 65 women, mean age was (61.7 ± 2.9)). The following inclusion criteria were applied: the signed informed consent, systolic left ventricular dysfunction. The control group consisted of 30 age- and sex-matched subjects without HF signs. The titration of the dose of β -adrenoblockers was carried out in accordance with the recommendations of the European Society of Cardiology for diagnosis and treatment of HF (2016). To determine the type of β_1 -AR gene polymorphism,

venous blood was sampled, followed by isolation of DNA from lymphocytes by the Wolfgang method. Primers of the β_1 -AR gene were synthesized (two 49 and 389 alleles). With the help of polymerase chain reaction in real time mode, the types of polymorphism of the gene were determined.

Results and discussion. In patients with HF, the polymorphism of the β_1 -AR gene of the Ser49Ser type occurs in 76.9 %, Ser49Gly in 23.1 %. Polymorphism of the β_1 -AR gene of the Arg389Arg type occurs in 53.3 % of patients with HF, Gly389Arg in 40 %, 7.7 % of patients are homozygous for Gly389. The haplotype of the β_1 -AR gene of the Ser49Ser-Arg389Arg type is found in 40.5 % of patients with HF; 28.7 % of the patients had a haplotype of Ser49Ser-Gly389Arg, 10.3 % of Ser49Gly-Gly389Arg, 12.8 % of Ser49Gly-Arg389Arg, and 7.7 % of Ser49Ser-Gly389Gly. The polymorphism β_1 -AR gene was correlated with morpho-functional heart parameters: the patients with Ser49Gly polymorphism had large left ventricle sizes (by 20.4 %) in comparison with homozygotes (Ser49Ser). The patients with polymorphism such as Gly389Gly have large dimensions of the left atrium (by 22.5 %) and a right ventricle (by 42.3 %) in comparison with heterozygous (Gly389Arg). The patients with HF and with the haplotype Ser49Ser-Gly389Gly have lower heart rate, large cavities of the left atrium (by 22.5 %) and right ventricle (by 42.3 %), as well as negative dynamics of the left ventricular ejection fraction (by 5.2 %) throughout the year. The most positive impact β -adrenoblockers is observed in patients with HF with the haplotype Ser49Ser-Arg389Arg β_1 -AR gene. According to the prospective observational study of HF flow for 5 years, despite the use of bisoprolol in patients with HF, independence from the polymorphism β_1 -AR gene, there is a worsening of left ventricular systolic function (reduction of ejection fraction) against a background of low heart rate. The highest mortality is observed in patients with polymorphism β_1 -AR Gly389Gly gene (55.6 %). The 8-year mortality of patients with HF tends to increase in the homozygous carriers of Ser49Ser β_1 -AR allele with respect to Ser49Gly heterozygotes (by 12.6 %, $p < 0.05$) and by 16.4 % ($p = 0.064$) with Gly389Gly genotype, compared with carriers of Arg389Gly alleles.

Conclusions. The patients with polymorphism of Ser49Gly have larger left ventricle sizes in comparison with homozygotes (Ser49Ser). The patients with polymorphism such as Gly389Gly have large dimensions of the left atrium and right ventricle as compared to heterozygous (Gly389Arg). The patients with HF and with the haplotype Ser49Ser-Gly389Gly have a low heart rate, large cavities of the left atrium and right ventricle, as well as negative dynamics of the left ventricular ejection fraction throughout the year. The most positive effect of β -adrenoblockers is observed in patients with HF with a Ser49Ser-Arg389Arg haplotype β_1 -AR gene. For 5 years, despite the use of bisoprolol, in patients with HF, regardless of the polymorphism of the β_1 -AR gene, there is a deterioration in the systolic function of the left ventricle against a background of low heart rate. The highest mortality was observed in patients with polymorphism of the β_1 -AR Gly389Gly gene. The 8-year mortality of patients tends to increase in the homozygous carriers of Ser49Ser β_1 -AR allele.

Key words: heart failure, β -adrenoblockers, β -adrenergic receptors, gene, polymorphism.

УДК 616.12-008.46-085.225.2:616.379-008.64

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

Ефективність диференційованої терапії блокаторами ренін-ангіотензин-альдостеронової системи у пацієнтів із серцевою недостатністю та цукровим діабетом 2 типу



**Ю.С. Рудик,
О.О. Меденцева,
І.Г. Кравченко,
Т.В. Лозик**

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

Мета роботи — оцінити ефективність диференційованої терапії іАПФ та БРА II пацієнтів із серцевою недостатністю із збереженою фракцією викиду лівого шлуночка (СНзберФВ ЛШ) та цукровим діабетом (ЦД 2) типу в залежності від поліморфізму M235T гена ATG.

Матеріали та методи. Досліджували 83 хворих із СНзберФВ ЛШ II–II ФК за класифікацією NYHA з ФВ $\geq 45\%$ та ЦД 2 типу. Для визначення генотипів поліморфного гена ATG M235T проводили молекулярно-генетичне тестування ДНК методом ПЛР. Рівень NT-proBNP, ST2 у сироватці крові визначали методом ІФА. Допплерокардіографічне дослідження проводили ультразвуковим методом за допомогою апарата Vivid 3. Статистичну обробку даних проводили з використанням пакета статистичних програм Statistica v.10.0.

Результати та обговорення. Після визначення генотипу хворих було розподілено на чотири групи: перша — носії алеля T, яким призначено раміприл, друга — носії алеля T, яким призначено валсартан, третя та четверта — пацієнти з генотипом MM, які отримували раміприл та валсартан відповідно. Через 12 міс терапії пацієнти були обстежені повторно. Виявлено, що у носіїв алеля T, що приймали валсартан, артеріальний тиск (АТ) знижувався краще, ніж при терапії раміприлом ($p < 0,05$). Методом багатфакторного регресійного аналізу отримано модель оцінки розвитку несприятливих подій у хворих із СНзберФВ та ЦД 2 типу, що характеризувалась високим ступенем достовірності ($p < 0,0001$) і пояснювала більше 86 % розвитку подій (коефіцієнт детермінації скоригований $R_2 = 0,867931$). Прогностичними факторами ризику розвитку несприятливих подій у хворих із СНзберФВ ЛШ та ЦД 2 типу є ІММЛШ, вищий рівень NT-proBNP та ST2, генотип MT + TT, прийом іАПФ, вік, стаж СН, більша кількість балів за Мінесотським опитувальником.

Висновки. У носіїв алеля T поліморфізму ATG M235T, що приймали валсартан, АТ знижувався достовірно краще, ніж при терапії раміприлом. Прийом валсартану знижував ризик розвитку несприятливих подій упродовж 12 міс спостереження.

Ключові слова:

серцева недостатність зі збереженою фракцією викиду, цукровий діабет 2 типу, ST2, генетичний поліморфізм ATG M235T.

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Меденцева Олена Олександрівна
мол. наук. співр., заочний аспірант
відділу клінічної фармакології
та фармакогенетики неінфекційних
захворювань

61039, м. Харків, просп. Л. Малої, 2А
Тел. (0951) 140-46-69
E-mail: medentseva.e.a@ukr.net

Стаття надійшла до редакції
19 вересня 2018 р.

Серцева недостатність (СН) є важливою глобальною проблемою Сохорони здоров'я більшості країн світу, яка поглиблюється із старінням населення і є одним з найбільших тягарів економіки. Незважаючи на значні успіхи в лікуванні серцево-судинних захворювань, рівень смертності від СН залишається високим, при цьому майже половина хворих помирають протягом 5 років з моменту діагностики СН. Як багатфакторний клінічний синдром СН є епідемічною загрозою в усьому світі, що зумовлює необхідність більш глибокого розуміння механізмів захворювань, які призводять до виникнення СН, а також

розробки терапевтичних стратегій для лікування та профілактики цього захворювання [1].

Серцева недостатність зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка (СНзберФВ ЛШ) є складним клінічним станом як із точки зору діагностики, так і терапії цього синдрому. В реальній практиці лікаря виявляється, що пацієнти із СНзберФВ отримують те саме лікування, що й хворі із СН зі зниженою ФВ (СНзнижФВ) [1]. Але якщо для хворих із СНзнижФВ доведено покращення прогнозу при лікуванні блокаторами ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), β -адреноблокаторами чи антагоністами мінералокортикоїдних рецепторів, то для пацієнтів із СНзберФВ ЛШ доказів ефективності застосування цих препаратів немає.

Останні рекомендації щодо діагностики та лікування СН приділяють особливу увагу коморбідним захворюванням при СН [1]. Супутні стани, такі як цукровий діабет (ЦД), анемія, артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця, дисбаланс мікробіоти кишечника, ожиріння та інші, ускладнюють перебіг СН, роблячи вагомий внесок у частоту госпіталізацій та смертності хворих із СН.

Епідеміологічні та клінічні дані останніх десятиліть показали, що поширеність СН при ЦД дуже висока, а прогноз хворих із СН, які страждають на ЦД, є гіршим, ніж у тих, у кого немає діабету. Експериментальні дані дозволяють припустити, що різні механізми сприяють погіршенню систолічної та діастолічної функції у хворих на ЦД. З'являються все більше відомостей про те, що у цих пацієнтів СН розвивається незалежно від наявності уражень коронарних артерій або інших факторів ризику [3]. Передбачається, що кількість європейців з діабетом збільшиться з 52 млн у 2011 р. до 64 млн до 2030 р. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), кількість смертей від діабету буде невпинно зростати в період з 2005 до 2030 р. [4]. Ці невтішні статистичні дані вказують на прогалини в наших знаннях про патогенез СН, що призводить до незадовільних результатів лікування.

Мета сучасного лікування СН — звести до мінімуму фактори ризику, зменшити симптоми, сповільнити прогресування захворювання і покращити виживання хворих. Клініцист має широкий діапазон методів лікування СН, від модифікації способу життя до хірургічних втручань та пристроїв. Але клінічні випробування показали, що у більшості пацієнтів досягнення вищезазначених цілей можливе і шляхом фармакологічного лікування [11].

Згідно із сучасними рекомендаціями, іАПФ та БРА II, поряд з β -адреноблокаторами та антаго-

ністами мінералокортикоїдних рецепторів, є основними лікарськими засобами, що використовуються в лікуванні СН як зі зниженою, так і збереженою фракцією викиду лівого шлуночка [2]. Проведені рандомізовані клінічні дослідження, метою яких було порівняння ефективності та безпечності іАПФ та БРА II у лікуванні СН та запобіганні її розвитку, не показали переконливої переваги того чи іншого класу препаратів. На сьогодні відсутні будь-які біомаркери, які б дозволили прогнозувати ефективність тих чи інших лікарських засобів, зокрема блокаторів РААС, або розвиток побічних явищ внаслідок їх застосування. Часто індивідуальний режим прийому препарату встановлюється лікарем шляхом проб та помилок, але такий підхід пов'язаний з ризиком виникнення тяжких побічних реакцій. Тому одним з раціональних вирішень цієї проблеми може бути вивчення залежності реакції на лікарський препарат від генетичних особливостей конкретного хворого.

Мета роботи — оцінити ефективність диференційованої терапії іАПФ та БРА II пацієнтів із СНзберФВ ЛШ та ЦД 2 типу в залежності від поліморфізму M235T гена ATG.

Матеріали та методи

Науково-дослідна робота була схвалена Комісією з питань етики та деонтології при ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України». Після підписання інформованої згоди у дослідженні взяли участь 83 стабільних пацієнти із ХСНзберФВ ЛШ II–III ФК за класифікацією NYHA з ФВ $\geq 45\%$ та ЦД 2 типу. Хворі пройшли обстеження на базі ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України». Середній вік досліджуваних склав $(61,8 \pm 9,7)$ року. Середня тривалість ХСН — $(7,48 \pm 5,3)$ року. Серед досліджуваних було 58 (43,9 %) чоловіків та 74 (56,1 %) жінки. У досліджувану групу ввійшли переважно хворі з ІХС — 73 пацієнти (88 %), з АГ — 59 (71 %) і 15 (18 %) з ІМ в анамнезі.

Усім хворим проводилося стандартне клініко-лабораторне обстеження відповідно до діючих рекомендацій. Антропометричні обстеження проводилися за стандартними методиками з розрахунком індексу маси тіла (ІМТ) за формулою:

$$\text{ІМТ} = (\text{маса тіла (кг)}) / (\text{зріст (м)})^2.$$

Додатково проводився тест 6-хвилинної ходьби для оцінки фізичної толерантності та об'єктивізації функціонального статусу хворих із ХСН. Якість життя пацієнтів із ХСН визначали за допомогою Міннесотського опитувальника якості життя хворих із ХСН (Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire). Даний опиту-

вальник містить 21 запитання, відповіді оцінюються в балах від 0 до 5, кращий варіант — 0 балів, гірший — 5 балів. Кількість балів відображає якість життя хворого. Велика кількість набраних балів свідчить про низький рівень якості життя, і навпаки, найменша кількість — про високий його рівень. Робота з опитувальником проводилася хворими самостійно.

Для оцінки ліпідного обміну досліджували рівень загального холестерину (ХС), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ), тригліцеридів (ТГ) з використанням реактивів CORMAY (Польща) колориметричним ензиматичним методом на біохімічному аналізаторі Humalyser-2000. Вміст холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) обчислювали за формулою W.T. Friedewald:

$$\text{ХС ЛПНЩ} = 3\text{ХС} - (\text{ХС ЛПВЩ} + \text{ТГ}/2,22).$$

З метою дослідження вуглеводного обміну визначали глюкозу крові глюкозооксидантним методом за допомогою реактивів «СпайнЛаб», НbA₁ — імуоферментним методом з використанням реактивів Human (Німеччина), в сироватці крові методом ІФА визначали вміст інсуліну — Інсулін ELISA (DRG Instruments GmbH, Німеччина). Для визначення інсулінорезистентності обчислювали індекс НОМА-ІR (Homeostasis Model Assesment of Insulin Resistanse) за формулою:

$$\text{НОМА} = \text{глюкоза крові натще (ммоль/л)} \times \\ \times \text{інсулін крові натще (мкОД/л)} / 22,5.$$

Для визначення алелей та генотипів поліморфного гена АТГ М235Т проводили виділення геномної ДНК з венозної крові. Молекулярно-генетичне тестування ДНК виконували з використанням набору реагентів для виявлення поліморфізмів у геномі людини методом ПЛР з електрофоретичною схемою детекції результату «СНП-ЕКСПРЕС» із подальшим аналізом довжини рестрикційних фрагментів на ампліфікаторі «Терцик». Правильність розподілу частот генотипів визначали за відповідністю до рівноваги Харді—Вайнберга.

Зразки крові для визначення рівнів біомаркерів відбирали, центрифугували та заморожували до виконання тестів. Рівень NT-proBNP у сироватці крові визначали методом імуоферментного аналізу (ІФА) за допомогою реактивів «NT-proBNP-БЕСТ-ІФА» (Росія). ФНП-α у сироватці крові визначали методом ІФА за допомогою реактивів «α-ФНП-ІФА-БЕСТ» (Росія). ST2 у сироватці крові визначали методом ІФА за допомогою реактивів PresageST2 Critical Diagnostics (США). Дослідження проводилися в лабораторії біохімічних та імуоферментних методів дослідження з клінічною морфологією

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

Допплерокардіографічне дослідження проводили ультразвуковим методом за допомогою апарата Vivid3 (Японія) з механічним датчиком 3,5 МГц. Реєстрація зображення здійснювалася в М- і В-режимах. Визначали лінійні розміри порожнини серця: передньозадній розмір лівого передсердя (ЛП), правого передсердя (ПП) і правого шлуночка (ПШ), кінцевосистолічний і кінцеводіастолічний розміри лівого шлуночка (КСР, КДР ЛШ). Для оцінки систолічної функції ЛШ визначали ФВ.

Діастолічну функцію (ДФ) ЛШ оцінювали шляхом визначення співвідношення швидкості раннього діастолічного наповнення ЛШ до швидкості потоку в систолу (Е/А), часу ізвольованого розслаблення (ІRVТ) і часу уповільнення трансмітрального кровотоку раннього діастолічного наповнення (ДсТ). Згідно Рекомендацій Європейського товариства кардіологів з діагностики та лікування гострої та хронічної серцевої недостатності (2016) виділяли наступні типи порушення діастолічної функції (ДФ):

- «порушення розслаблення» вважали при зниженні піку Е, співвідношення Е/А < 1; ДсТ > 220 мс, ІRVТ > 110 мс;
- порушення ДФ за типом «псевдонормалізації» вважали при Е > А, Е/А = 1,0–2,0; ДсТ = 140–220 мс, ІRVТ = 60–100 мс;
- «рестриктивний» тип визначали при співвідношенні Е/А > 2; ДсТ < 140 мс, ІRVТ < 60 мс.

Для диференціації типів порушення ДФ проводили додаткове дослідження — пробу Вальсальви.

Пацієнти отримували стандартну терапію згідно з національними рекомендаціями щодо діагностики та лікування ХСН, як гіпоглікемічний засіб хворі отримували метформін.

Статистичну обробку отриманих даних проводили з використанням пакета статистичних програм Statistica v.10.0.

Результати та обговорення

З урахуванням відомостей про те, що у носіїв алеля Т гена АТГ спостерігається вищий рівень ангіотензиногену в крові як у гомозигот, так і у гетерозигот, і асоціація з артеріальною гіпертензією, ІХС та фібриляцією передсердь [9], ми розділили хворих на дві групи за генотипом: носіїв алеля Т (ТТ + МТ) і гомозигот за алелем М (ММ). Згідно з нашими даними, що вже були описані раніше [7], та даними літератури, генетичні поліморфізми ТТ та МТ гена АТГ є «несприятливими» за багатьма показниками та

Таблиця 1. Порівняльна характеристика груп за генотипами ММ і МТ + ТТ

Показник	Пацієнти із СНзберФВ ЛШ та ЦД 2 типу					
	ММ генотип (n = 20)			МТ + ТТ-генотип (n = 63)		
	Me	Процентилі		Me	Процентилі	
		25 %	75 %		25 %	75 %
Зріст, см	166,5	164,0	174,6	170,0	164,0	174,0
Вага, кг	95,0	86,0	104,7	91,0	85,0	102,0
ІМТ, кг/м ²	34,8	31,8	36,2	32,3	30,0	35,2
САД, мм рт. ст.	165,0	152,5	179,0	160,0	150,0	180,0
ДАД мм рт. ст.	100,0	90,0	100,0	100,0	90,0	100,0
ЧСС, уд/хв	70	64	85	74	68	84
6-хвилинний тест, м	326,5	250,0	397,5	335,0	235,0	390,0
Міннесотський опитувальник із СН, бали	60,5	52,0	73,5	63,0	54,0	75,0
ЗХС, ммоль/л	5,9	4,6	7,1	6,0	5,0	6,8
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,4	1,9	4,7	3,4	2,6	4,3
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,0	0,9	1,1	1,2	0,9	1,4
ХС ЛПДНП, ммоль/л	0,9	0,7	1,2	0,9	0,6	1,3
ТГ, ммоль/л	2,1	1,8	2,6	2,1	1,5	2,9
НЬА _{1с} , %	6,7	5,9	7,1	6,3	5,6	7,0
Глюкоза, ммоль/л	6,7	6,2	9,3	7,1	6,1	8,7
Інсулін, мкОД/мл	27,1	18,2	35,2	31,9	19,2	47,3
НОМА-ІR	7,5	5,2	13,9	8,8	5,3	17,8
Креатинін, ммоль/л	89,0	74,5	105,0	86,0	74,0	95,0
Сечовина, ммоль/л	6,3	5,7	8,6	6,8	5,3	8,3
ШКФ	66,0	58,5	88,5	74,0	64,5	89,0
АлАТ, ОД	27,5	22,1	46,5	28,1	22,0	37,0
АсАТ, ОД	31,0	20,0	39,0	24,2	20,9	34,1
NT-proBNP, пг/мл	151,7	142,2	813,9	144,8	141,3	162,1
ST2, нг/мл	17,7*	8,9	24,2	19,9*	18,6	30,4
ФНО-α, пг/мл	4,7	4,5	7,6	5,7	3,6	6,6
КДР, см	4,9	4,8	5,3	4,9	4,8	5,2
КСР, м	3,4	3,2	3,6	3,4	3,2	3,6
ФВ, %	60,5	55,0	62,0	60,0	57,0	63,0
ЛП, см	3,8	3,5	4,2	3,7	3,5	4,0
ПЖ, см	2,6*	2,6	2,6	2,4*	2,4	2,6
ПП, см	3,5	3,4	3,7	3,5	3,3	3,6
Е/А, од.	0,9	0,8	1,1	0,8	0,7	0,9
IVRT, с	70,0	68,0	80,0	71,0	64,0	80,0
ДсТ, м/с	215,5	195,3	259,	245,0	208,0	259,0

Примітка. * — статистично значущі відмінності.

пов'язаними з несприятливим перебігом СН, на відміну від носіїв генотипу ММ.

Групи за генотипом відрізнялися між собою тільки за рівнем ST2 та розміром правого шлуночка (табл. 1).

Пацієнти кожної підгрупи отримували 2 варіанти терапії блокаторами РААС (рис. 1) упродовж 12 міс на тлі базисної терапії, після чого були обстежені повторно. Оцінювалася ефективність призначення комплексної терапії, а також порівнювалися зміни показників при застосуванні ІАПФ або БРА II.

Оцінка динаміки показників АТ пацієнтів з ММ-генотипом показала, що незалежно від того, який препарат отримували хворі — раміприл чи валсартан, АТ знижувався, але достовірної різ-

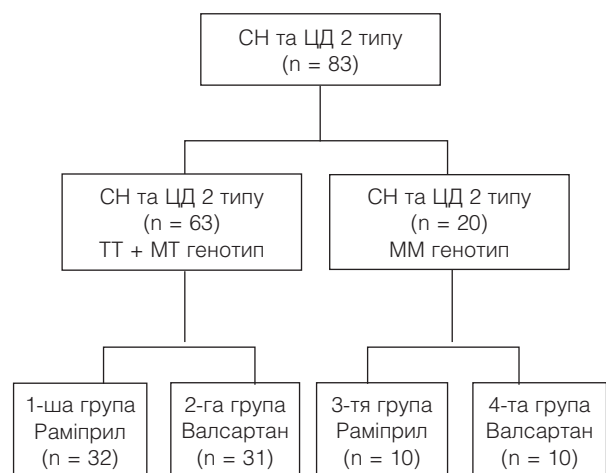


Рис. 1. Дизайн дослідження

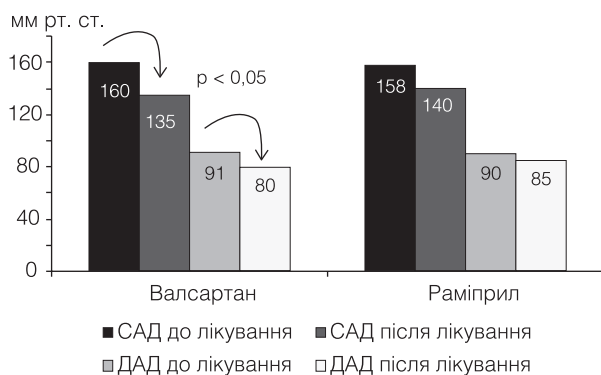


Рис. 2. Динаміка показників АТ у хворих із СНзберФВ ЛШ та ЦД 2 типу, носіїв алеля Т, що отримували терапію блокаторами РААС

ниці між групами не було ($p > 0,05$). Водночас у хворих із СНзберФВ ЛШ та ЦД 2 типу – носіїв алеля Т, що приймали валсартан, АТ знижувався достовірно краще, ніж при проведенні терапії раміприлом ($p < 0,05$) (рис. 2).

У дослідженнях, що вивчали ефективність інгібіторів РААС у зниженні АТ залежно від генетичного поліморфізму АТГ, отримані суперечливі результати. Згідно з даними грецьких вчених, жоден з поліморфізмів АГТ М235Т, АГТ Т174М та АСЕ І/Д не впливав на ефективність раміприлу [12]. Ефективність валсартану вивчали серед хворих з п'ятьма різними генетичними варіантами РААС: ренін (REN) С-5312Т, АПФ, ангіотензиноген М235Т, рецептор А11166С ангіотензину II типу 1 та рецептор типу 2 ангіотензину II С3123А. Кращими респондерами на валсартан виявилися гомозиготи за алелем С гена REN С-5312Т [10]. З іншого боку, валсартан є одним з препаратів класу БРА II, які широко використовуються у світі при лікуванні СН. У зв'язку з цим значний інтерес становлять

результати дослідження VAL-HeFT у підгрупі хворих із СН, які не отримували іАПФ через наявність протипоказань. Призначення валсартану знижувало ризик загальної смертності на 33,1 % і частоти комбінованої кінцевої точки (загальної смертності та несприятливих серцево-судинних подій) – на 44 % [13].

На наступному етапі дослідження аналізувався вплив комплексної терапії СН на динаміку ехокардіографічних показників у пацієнтів з різними генотипами. У хворих з несприятливим поліморфізмом АТГ, що приймали раміприл, зменшився час уповільнення трансмітрального кровотоку раннього діастолічного наповнення. Водночас у пацієнтів з генотипом ММ цей показник збільшувався як на тлі тієї ж терапії, так і при лікуванні валсартаном. ІVRT зменшився, а показник співвідношення Е/А збільшився у пацієнтів – носіїв алеля Т, що приймали валсартан ($p < 0,05$) (табл. 2). Слід зазначити, що в дослідженні VALIDD, в якому оцінювався вплив валсартану на діастолічну функцію ЛШ, не було знайдено жодних достовірних змін показників діастолічної функції та покращення релаксації ЛШ у порівнянні з плацебо [8].

Для оцінки сукупного впливу досліджуваних факторів (клініко-анамнестичні показники, глюкоза крові натще, дані Міннесотського опитувальника, ІММЛШ, генотип, прийом іАПФ, NT-proBNP, ST2) на розвиток несприятливих подій у хворих із СНзберФВ та ЦД 2 типу впродовж 12 міс спостереження нами був проведений покроковий багатофакторний регресійний аналіз, результати якого наведені у табл. 3.

Отримана модель характеризувалась високим ступенем достовірності ($p < 0,0001$) і пояснювала більше 86 % розвитку подій (коефіцієнт детермінації скоригований $R_2 = 0,867931$). Найбільш значущими прогностичними факторами ризику

Таблиця 2. Динаміка ехокардіоскопічних показників пацієнтів з СНзберФВ ЛШ та ЦД 2 типу та різним генотипом у динаміці лікування

Показник	1-ша група		2-га група		3-тя група		4-та група	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
КСР, см	3,4	3,3	3,4	3,4	3,6	3,7	3,5	3,6
КДР, см	5,2	4,9	4,9	4,9	5,2	5,1	4,9	5,3
ФВ, %	60	59	59	58	57	52	62	58
ЛП, см	3,8	4,0	3,6	3,7	4,3	3,8	3,6	3,6
ПЖ, см	2,4	2,6	2,4	2,4	2,6	2,6	2,6	2,6
ПП, см	3,5	3,5	3,3	3,4	3,8	3,6	3,5	3,5
Е/А, од.	0,92	0,93	0,73*	0,97*	0,94	0,99	0,86	0,80
IVRT, с	72,7	70,5	76,6*	70,7*	74,4	77,0	71,6	65,0
ДсТ, м/с	233,0*	208,5*	247,75	232,3	224,0*	247,0*	240,2*	260,0*
ІММЛШ	125,4	125,8	115,8	116,1	123,2	123,1	109,7	109,3

Примітка. * — статистично значущі відмінності.

Таблиця 3. Залежність досліджуваних факторів від несприятливих подій за результатами багатофакторного регресійного аналізу у хворих із СНзберФВ ЛШ та ЦД 2 типу

Показник	$\beta \pm$ стандартна помилка	$B \pm$ стандартна помилка	p
ІММЛШ	0,62 \pm 0,11	0,011 \pm 0,002	0,000008
NT-proBNP, пг/мл	0,45 \pm 0,14	0,017 \pm 0,005	0,003505
ST2, нг/мл	1,14 \pm 0,12	0,071 \pm 0,007	0,000000
Генотип МТ + ТТ	0,21 \pm 0,08	0,212 \pm 0,084	0,018559
Прийом іАПФ	0,57 \pm 0,15	0,604 \pm 0,168	0,001390
Вік, роки	0,17 \pm 0,08	0,957 \pm 0,213	0,000145
Стаж СН, роки	0,75 \pm 0,15	0,326 \pm 0,065	0,000043
Міннесотський опитувальник, бали	0,55 \pm 0,15	0,586 \pm 0,161	0,001261
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	-0,22 \pm 0,12	-0,423 \pm 0,246	0,098480
Глюкоза, ммоль/л	0,13 \pm 0,14	0,022 \pm 0,023	0,354673

розвитку несприятливих подій виявились: ІММЛШ, рівень NT-proBNP, ST2, генотип МТ + ТТ, прийом іАПФ, вік, стаж СН, кількість балів за Міннесотським опитувальником ($p < 0,05$). ХС ЛПВЩ та глюкоза, хоча і ввійшли в модель, однак їх вплив на розвиток несприятливих подій був недостовірним ($p > 0,05$) (див. табл. 2).

У зв'язку з існуючою концепцією про те, що у пацієнтів з ГХ гіперактивована РААС, і що препарати, орієнтовані на блокування ефектів РААС, є успішними в лікуванні гіпертонії, були ініційовані і завершені численні клінічні випробування, які вивчали саме інгібіцію системи РААС у пацієнтів із СНзберФВ. На жаль, у цих дослідженнях не було виявлено позитивного ефекту у хворих із СНзберФВ, на відміну від пацієнтів із СНзнижФВ ЛШ. Усе це спонукає дослідників переглянути напрямки досліджень препаратів,

Конфлікту інтересів немає. Участь авторів: концепція і дизайн дослідження — Ю.С. Рудик, О.О. Меденцева; збір та обробка матеріалу — Ю.С. Рудик, О.О. Меденцева, Т.В. Лозик, І.Г. Кравченко; статистична обробка матеріалу — Ю.С. Рудик, О.О. Меденцева; написання тексту — Ю.С. Рудик, О.О. Меденцева; редактування — Ю.С. Рудик, О.О. Меденцева, Т.В. Лозик, І.Г. Кравченко.

Список літератури

- Braunwald E. The war against heart failure: the Lancet lecture // *Lancet*.— 2015.— Vol. 385.— P. 812—824.
- Berezyn A.E. Khronicheskaya blokada izbytochnoi aktivnosti renin-angiotenzinovoї sistemy — optimal'naya mishen' dlya sovremennoi strategii lecheniya serdechnoi nedostatochnosti? // *Therapia. Ukrainskyi medychnyi visnyk*. (Рус.).— 2009.— N 1.— S. 32—38.
- Lehrke M., Marx N.Am. Diabetes Mellitus and Heart Failure // *J. Med.*— 2017.— Vol. 130 (6S)— P. S40—S50.
- Michael Drozd, Mark T. Kearney. Diabetes mellitus and heart failure: a deadly duo // *Thorac. Dis.*— 2017.— Vol. 9 (1)— P. 16—18.
- Parikh K.S., Sharma K., Fiuzat M. et al. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Expert Panel Report. Current Controversies and Implications for Clinical Trials // *JACC: Heart Failure*.— 2018.— Vol. 6, N 8.— P. 619—632.
- Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure:

враховуючи інші потенційні патофізіологічні механізми розвитку СНзберФВ, такі як міокардіальний фіброз, ендотеліальна дисфункція та запалення [5].

На сьогодні заплановані та проводяться кілька досліджень вже з урахуванням коморбідних захворювань, нових механізмів патогенезу СН, що дає надію на більш диференційовану терапію та кращий прогноз для пацієнтів із СНзберФВ ЛШ.

Висновки

У нашому дослідженні встановлено, що прийом валсартану хворими із СНзберФВ ЛШ та ЦД 2 типу, які є носіями алеля Т поліморфізму M235T гена ангіотензиногену, супроводжується більш вираженим гіпотензивним ефектом порівняно з раміприлом, тоді як у пацієнтів з ММ генотипом здатність знижувати АТ у цих препаратів була однаковою.

Найбільш значущими прогностичними факторами ризику розвитку несприятливих подій у хворих із СНзберФВ ЛШ та ЦД 2 типу є ІММЛШ, вищий рівень NT-proBNP та ST2, генотип МТ + ТТ, прийом іАПФ, вік, стаж СН, більша кількість балів за Міннесотським опитувальником.

Виявлення комплексу клініко-генетичних факторів, що дозволяють прогнозувати ймовірність розвитку несприятливих подій, необхідне для проведення своєчасних і ефективних заходів, спрямованих на оптимізацію спостереження і лікування хворих із СНзберФВ ЛШ та супутнім ЦД 2 типу та профілактику їх ускладнень.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні прогностичної ролі чинників, що здатні допомогти в розробці персоналізованого підходу до профілактики та уповільнення еволюції СН у хворих на ЦД 2 типу.

- The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology // *Eur. J. Heart Fail.* 2016.— Vol. 18 (8).— P. 891—975.
- Rudyk Yu.S., Medentseva E.A. Rol markera fibroza ST2 i polimorfizma gena angiotenzinogena v progressirovanii khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti u bol'nykh s sakharnym diabetom 2 tipa // *Georgian Med. News*.— 2018.— P. 105—112.
- Solomon S.D., Janardhanan R., Verma A. et al. Effect of angiotensin receptor blockade and antihypertensive drugs on diastolic function in patients with hypertension and diastolic dysfunction: a randomised trial // *Lancet*.— 2007.— P. 2079—2087.
- Song Chen, Lan Zhang, Hong-Wei Wang et al. The M235T polymorphism in the angiotensinogen gene and heart failure: a meta-analysis // *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*.— 2014.— Vol. 15 (2)— P. 190—195.
- Tadashi Konoshita, Norihiro Kato, S'Ebastien Fuchs et al. Genetic Variant of the Renin-Angiotensin System and Diabetes Influences Blood Pressure Response to Angiotensin Receptor Blockers // *Diabetes Care*.— 2009.— Vol. 8.— P. 32.

11. Tham Y.K., Bernardo B.C., Jy O.O. et al. Pathophysiology of cardiac hypertrophy and heart failure: signaling pathways and novel therapeutic targets // Arch. Toxicol.— 2015.— Vol. 89.— P. 1401—1438.
12. Vana Kolovou Evangelia Lagou, Constantinos Mihos, Gianakopoulou Vasiliki et al. Angiotensinogen M235T, AGT T174M and Angiotensin-1-Converting Enzyme (ACE) I/D Gene Polymorphisms in Essential Hypertension: Effects on Ramipril Efficacy // Open Cardiovasc. Med. J.— 2015.— Vol. 9.— P. 118—126.
13. Wong M., Staszewsky L., Latini R. Valsartan benefits left ventricular structure and function in heart failure: Val-HeFT echocardiographic study // J. Am. Coll. Cardiol.— 2002.— Vol. 40, N 5.— P. 970—975.

Ю.С. Рудык, Е.А. Меденцева, И.Г. Кравченко, Т.В. Лозик

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

Эффективность дифференцированной терапии блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у пациентов с сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа

Цель работы — оценить эффективность дифференцированной терапии иАПФ и БРА II пациентов с сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса левого желудочка (СНсохрФВ ЛЖ) и сахарным диабетом (СД) 2 типа в зависимости от полиморфизма M235T гена ATG.

Материалы и методы. Исследовали 83 больных с СНсохрФВ ЛЖ II–III ФК по классификации NYHA с ФВ $\geq 45\%$ и СД 2 типа. Для определения генотипов полиморфного гена ATG M235T проводили молекулярно-генетическое тестирование ДНК методом ПЦР. Уровень NT-проBNP, ST2 в сыворотке крови определяли методом ИФА. Допплерокардиографическое исследование проводили ультразвуковым методом с помощью аппарата Vivid 3. Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета статистических программ Statistica v.10.0.

Результаты и обсуждение. После определения генотипа больные были распределены на четыре группы: первая — носители аллеля T, которым назначен рамиприл, вторая — носители аллеля T, которым назначен валсартан, третья и четвертая — пациенты с генотипом MM, которые получали рамиприл и валсартан соответственно. Через 12 мес терапии пациенты обследованы повторно. Выявлено, что у носителей аллеля T, принимавших валсартан, артериальное давление (АД) снижалось лучше, чем при терапии рамиприлом ($p < 0,05$). Методом многофакторного регрессионного анализа получена модель оценки развития неблагоприятных событий у больных с СНсохрФВ и СД 2 типа, которая характеризовалась высокой степенью достоверности ($p < 0,0001$) и объясняла более 86 % развития событий (коэффициент детерминации скорректированный $R_2 = 0,867931$).

Прогностическими факторами риска развития неблагоприятных событий у больных с СНсохрФВ ЛЖ и СД 2 типа являются ИММЛЖ, высокий уровень NT-проBNP и ST2, генотип MT + TT, прием иАПФ, возраст, стаж СН, наибольшее количество баллов по Миннесотскому опроснику.

Выводы. У носителей аллеля T полиморфизма ATG M235T, принимавших валсартан, АД снижалось достоверно лучше, чем при терапии рамиприлом. Прием валсартана снижал риск развития неблагоприятных событий в течение 12 мес наблюдения у больных с СНсохрФВ ЛЖ и СД 2 типа.

Ключевые слова: сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, сахарный диабет 2 типа, ST2, генетический полиморфизм ATG M235T.

Yu.S. Rudyk, O.O. Medentseva, I.G. Kravchenko, T.V. Lozyk

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

The effectiveness of differentiated therapy with renin-angiotensin-aldosterone blockers in patients with heart failure and type 2 diabetes mellitus

Objective — to evaluate the efficacy of differentiated therapy for ACE inhibitors and ARB II in patients with HFpEF and type 2 diabetes mellitus (DM 2), depending on the M235T polymorphism of the ATG gene.

Materials and methods. Examinations involved 83 patients with HFpEF and T2DM II–III class NYHA. To determine genotypes of ATG M235T gene, molecular-genetic testing of DNA by PCR was carried out. The level of NT-proBNP, ST2 in serum was determined by ELISA. Doppler cardiography was performed with ultrasonic method. Statistical data processing carried out using Statistica v.10.0.

Results and discussion. After determining the genotype, the patients were divided into 4 groups: the 1 group included carriers of the T allele to which ramipril was assigned, group 2 received valsartan, patients of 3 and 4 group with the genotype MM, received ramipril, and valsartan, respectively. After 12 months of therapy, patients were re-examined. It has been established that in patients with the T allele who took valsartan, the blood pressure decrease was more significant than in the ramipril group ($p < 0.05$). The method of multifactorial regression analysis was used to obtain a model for assessing the development of adverse events in patients with HFpEF and type 2 DM. It was characterized by a higher significance degree ($p < 0.0001$) and accounted for more than 86 % of events (the coefficient of determination adjusted $R_2 = 0.867931$). The prognostic factors of the risk of adverse events in patients with HFpEF and type 2 DM was LVMMI, a high level of NT-proBNP and ST2, the genotype of MT + TT, the intake of ACE inhibitors, the age, the experience of HF, and the higher score for the Minnesota questionnaire.

Conclusions. In T allele carriers of polymorphism ATG M235T, who took valsartan, the blood pressure decreased significantly better than with the therapy with ramipril. The use of valsartan reduced the risk of developing adverse events during 12 months of follow-up in patients with chronic LVSCD and LV type 2 diabetes.

Key words: heart failure with preserved ejection fraction, diabetes mellitus, ST2, genetic polymorphism M235T ATG.

Саркопенія як фактор ризику хронічних неінфекційних захворювань

У статті підсумовано дані щодо сучасної діагностики саркопенії і ведення пацієнтів з цим захворюванням. Продемонстровано важливість цієї проблеми, а також те, що лікарі не завжди виявляють саркопенію і не приділяють належної уваги цьому захворюванню. У той же час, саркопенія є фактором ризику розвитку хронічних неінфекційних захворювань і обов'язково потребує корекції. Дієтичні втручання є важливою складовою ведення пацієнтів, хворих на саркопенію. У статті представлено сучасні підходи до дієтичної корекції при саркопенії, що включають підвищення вмісту білка в раціоні, призначення вітаміну D і омега-3 поліненасичених жирних кислот.

Ключові слова:

саркопенія, неінфекційні захворювання, діагностика, дієтичні втручання при саркопенії.

Саркопенія (СП) — це стан, що характеризується зниженням маси скелетної мускулатури та/або її функції. Термін було запропоновано вперше у 1989 р. Ірвіном Розенбергом. У вересні 2016 р. діагнозу «саркопенія» було офіційно надано код M62.84 МКБ-10. Даний стан звернув на себе увагу значною поширеністю серед населення. Висока захворюваність на СП і несвоєчасне звернення за допомогою обумовлюють високі показники інвалідизації. За даними сучасної літератури, СП є одним з найпоширеніших факторів ризику захворюваності та смертності в осіб старше 65 років. Ситуація загрожує ще більше погіршитися найближчим часом у зв'язку зі збільшенням частки населення у віці старше 65 років. За статистичними даними, до 2050 р. число людей похилого віку в світі зросте з 600 млн до 2 млрд, що спричинить збільшення кількості хворих на СП. Поширеність СП у світі при цьому зросте на 70 % — з 19 млн (2016 р.) до 32 млн (2045 р.) осіб. Нині СП діагностується у 5–13 % людей у віці 60–70 років і сягає 50 % в осіб старше 80 років. У країнах Азії поширеність СП досягає 6–23 % серед чоловіків і 8–22 % серед жінок.

У 2010 р. була створена Європейська робоча група із СП (EWGSOP), до складу якої увійшли представники європейської медичної геріатричної спільноти, Європейського співтовариства з метаболізму і харчування, Міжнародної асоціації «Харчування і старіння», Міжнародної асоціації геронтологів та геріатрів. У затвердженому ними консенсусі було представлено інформацію щодо визначення «саркопенія», її класифікації, встановлено критерії діагностики і заходи запобігання цьому захворюванню, стадії розвитку СП та методи лікування. Нижче наведено сучасні діагностичні критерії захворювання (EWGSOP, 2010):

1. Зниження м'язової маси.
2. Зниження м'язової сили.
3. Зниження м'язової функції.

Для встановлення діагнозу необхідна наявність 1-го та 2-го критерію, або 3-го критерію [1].



**Г.С. Ісаєва,
М.Ю. Мєлікова,
М.М. Вовченко**

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

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Ісаєва Ганна Сергіївна
д. мед. н., зав. відділу комплексного зниження ризику хронічних неінфекційних захворювань

61039, м. Харків,
просп. Л. Малої, 2А
Тел. (057) 373-90-15
E-mail: anna_isayeva_74@yahoo.co.uk

Стаття надійшла до редакції
31 липня 2018 р.

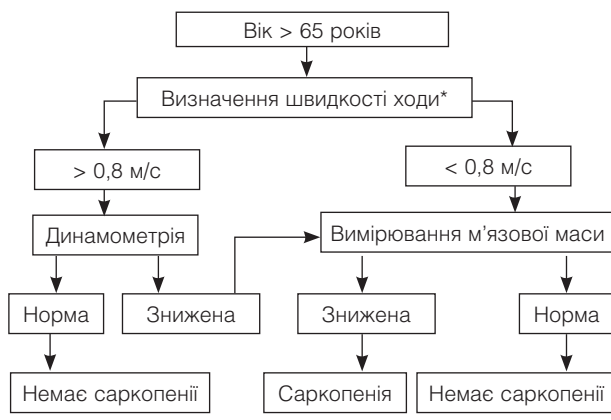


Рисунок. Алгоритм діагностики саркопенії

Примітка. * — проводиться 4-метровий тест ходьби. Критерії актуальні як для жінок, так і для чоловіків.

Виділено стадії захворювання, які включають пресаркопенію, СП і тяжку форму СП. На першій стадії захворювання діагностують зниження м'язової маси при нормальних показниках її сили та функції. Саркопенія характеризується зниженням м'язової маси, а також її сили або функції. На третій стадії хвороби відзначається зниження м'язової маси, а також її сили та функції. На рисунку представлено алгоритм діагностики СП [2].

Виокремлюють первинну СП, яка розвивається при відсутності хронічних захворювань, і вторинну, що розвивається на тлі захворювань серцево-судинної системи, дихальної системи з легеневою недостатністю, ураження печінки, нирок (цирози, гепатити, хронічні хвороби нирок та ін.), нейродегенеративних захворювань (хвороба Альцгеймера, хвороба Паркінсона, розсіяний склероз та ін.), а також за наявності метаболічного синдрому. Так, наприклад, СП діагностують у 20 % хворих на хронічну серцеву недостатність, 20–27 % хворих хронічними обструктивними захворюваннями легень, 30–61 % хворих на рак легень, 18–50 % пацієнтів, що страждають цирозом печінки і 20–30 % хворих на ревматоїдний артрит. При артеріальній гіпертензії СП є тим фактором, що сприяє зниженню когнітивних функцій та соціальної активності.

Встановлено багато факторів, що призводять до розвитку СП. Серед них — зниження продукції статевих стероїдів унаслідок жіночої менопаузи або чоловічого репродуктивного старіння (M.A. Guth), вікові нейродегенеративні процеси, що пов'язані зі зниженням кількості мотонейронів у центральній нервовій системі, зниження фізичної активності та малорухливий спосіб життя, дієтичні порушення, а саме недостатнє вживання білкової їжі, атеросклероз судин, підвищення загальної запальної активності в орга-

нізмі. L. Ferrucci, E. Fabbri запропонували термін «вікове запалення inflammaging», під яким розуміють підвищення маркерів запалення з віком навіть за відсутності діагностованої хвороби. Автор розцінює цей стан як фактор ризику СП (L. Ferrucci). Для осіб старших вікових груп характерне зниження апетиту або значне обмеження білкової їжі в раціоні. Так, до факторів патогенезу відносять зниження синтезу інсуліноподібного фактора росту, що зумовлює зсув рівноваги між синтезом і деградацією білка в бік катаболізму, що призводить, врешті-решт, до зменшення м'язової маси. Разом з тим, підвищується активність прозапальних цитокінів, таких як IL-6, С-РБ, TNF- α та ін., що посилюють апоптоз міоцитів. Зниження кількості мотонейронів у центральній нервовій системі є невід'ємним етапом старіння організму людини. Внаслідок зменшення числа мотонейронів у центральній нервовій системі знижується іннервація м'язів, що призводить до втрати м'язових волокон. Ще одним фактором, пов'язаним із старінням нервової системи, є демієлінізація аксонів та зменшення нервових закінчень у нервово-м'язових синапсах. З віком також знижується толерантність скелетних м'язів до білкового харчування, накопичення з віком у скелетних м'язах ліпофусцину. Зниження рухової активності активує синтез міостатину м'язовою тканиною. У свою чергу, міостатин запускає катаболічні процеси в м'язовій тканині. Однак при збалансованому фізичному навантаженні, навпаки, виробляється механоростовий фактор (МРФ), дія якого спрямована на підтримку і збереження м'язової маси. Як відомо, МРФ активує сателітні клітини і, відповідно, від рівня експресії МРФ залежить ступінь відновлення і гіпертрофії після фізичного навантаження. Проте з віком синтез даного чинника знижується. Існує тісний зв'язок між СП та інсулінорезистентністю, про що свідчать наукові дані. У дослідженні О.А. Гончарової, присвяченому СП при цукровому діабеті (ЦД), було доведено, що частота виникнення СП у хворих на ЦД 2 типу була вищою, ніж в осіб без ЦД.

З роками у будь-якої людини змінюється співвідношення жиру та води на користь жиру. До кінця середнього віку цей показник досягає піка, після чого поступово знижується. Незважаючи на те, що в старості загальна кількість жиру в тілі знижується, його відносний вміст або не змінюється, або зростає. Відбувається перерозподіл жиру в нежирові тканини. У такому випадку збільшення потоку жирних кислот (ЖК) в нежирові тканини призводить до внутрішньоклітинного накопичення тригліцеридів (ТГ). Акумуля-

ляція ТГ у скелетних м'язах є ще одним патогенетичним механізмом розвитку СП. Відкладення ТГ пов'язане або обумовлює набуття міоцитами фенотипу адипоциту. При цьому в нежирових клітинах починає експресуватися PPAR γ . Наприклад, у старіючому організмі м'язові сателітні клітини експресують PPAR γ , AP2 (білок, що зв'язує ЖК), а також C/EBP α (ССААТ-енхансер-зв'язуючий протеїн- α , експресія якого, в свою чергу, зумовлює подальше диференціювання зупинених у рості преадипоцитів у зрілі адипоцити). Дані сателітні клітини надалі набувають адипоцитоподібного фенотипу і зовнішньої подібності з цими клітинами. За результатами досліджень, зменшення сателітних клітин, тобто міогенних стовбурових клітин, або супутників, спостерігається при СП, особливо в м'язах, що складаються переважно з волокон II типу. У здоровому організмі кінцевим етапом диференціювання сателітних клітин є зрілі м'язові волокна, які становлять собою багатоядерні клітини (синцитії). При цьому ядра цих клітин і м'язові волокна втрачають здатність ділитися, після чого зростання м'язів і їх регенерація можуть відбуватися тільки завдяки проліферації міогенних стовбурових клітин-сателітів. Відомо, що внаслідок дефіциту фактора росту м'язів порушується процес диференціювання клітин-сателітів. Зниження регенераторних резервів обумовлено насамперед неможливістю сателітів диференціюватися до міоцитів, а не зменшенням їх загального числа. Процес втрати м'язової маси відбувається одночасно з накопиченням жирової маси. Як відомо, клітини-сателіти можуть набувати як м'язового, так і жирового фенотипу. Водночас, за даними досліджень, при СП спостерігається тенденція до більшої частоти саме жирового переродження клітин-сателітів і, як наслідок, появи жирової інфільтрації м'язів. Згодом змінюється співвідношення худі і жирової маси. Зменшення ваги відбувається насамперед за рахунок зниження об'єму мускулатури, в той час як її підвищення обумовлене накопиченням жирової маси. У сучасній літературі навіть існує термін – саркопенічне ожиріння. Під ним розуміють низьку частку м'язової частини при індексі маси тіла більше 25 кг/м². Цей тип ожиріння найчастіше зустрічається у віці старше 65 років. За рахунок жирового переродження скелетної мускулатури відбувається зниження її сили, що в подальшому призводить до порушення функції. Клітини первинно нежирових тканин не здатні повною мірою регулювати процеси ліполізу і ліпогенезу, тому жир, що накопичується в нежирових клітинах, стає таким, що не метаболізується.

Таблиця 1. Діагностика саркопенії

Оцінка маси скелетної мускулатури	Біоімпедансний аналіз
	Двофотонна рентгенівська абсорбціометрія
	Комп'ютерна томографія
	Магнітно-резонансна томографія
	Антропометрія
Оцінка сили скелетної мускулатури	Тотальне або часткове визначення рівня калію в нежирених м'яких тканинах
	Динамометрія
	Оцінка згинання/розгинання колінного суглоба
Функціональні можливості м'язової тканини	Пікова швидкість видиху
	Тест на визначення швидкості ходьби
	Тест «підйом по сходах»
	Тест «піднятися і пройти»
	Тест SPPB (Short physical performance battery)

При надмірному харчуванні і зниженні фізичної активності відбувається накопичення в нежирових тканинах жиру, що не метаболізується. Аналізуючи процеси, які розвиваються при гіподинамії та надмірному споживанні їжі, можна припустити, що в основі розвитку інволютивних змін лежить тривале невикористання енергії, тобто тривала надмірність енергетичних субстратів, що, в свою чергу, призводить до посилення СП і появи саркопенічного ожиріння.

Акумуляція довголанцюгових ЖК у нежирових клітинах призводить до інсулінорезистентності, гіперінсулінемії і гіперглікемії. При резистентності до інсуліну в клітині знижується гліколіз, збільшується експресія FABP rm і приплив ЖК, знижується активність АМКР, підвищується синтез ТГ. Доведено взаємозв'язок СП з інсулінорезистентністю і порушенням вуглеводного обміну.

Стан інсулінорезистентності, що формується в міру розвитку інволютивних змін, призводить до поступового скорочення надходження глюкози в м'язову тканину, викликаючи її енергетичне голодування, розвиток дистрофічних змін, гіперглікемію і глюкозотоксичний ефект. Результати епідеміологічних досліджень підтверджують істотну роль резистентності до інсуліну в розвитку дисфункції мітохондрій у скелетних м'язових волокнах з їх атрофією і наступним розвитком СП.

Низка дослідників вважають, що СП поряд з ожирінням посилює розвиток інсулінорезистентності (Srikanthan та співавт., 2010; Batsis, Buscemi, 2011), формуючи «порочне коло». У пацієнтів похилого віку для збереження м'язової маси необхідно усувати інсулінорезистентність, тому що даний стан здатний запустити каскад реакцій порушеного вуглеводного обміну.

Таблиця 2. Швидкий скринінг на наявність саркопенії (шкала SARC-F)

Сила	Труднощі в піднятті і перенесенні вантажу в 4,5 кг	Немає = 0 Рідко = 1 Часто = 2
Ходьба	Труднощі в ходьбі по кімнаті	Немає = 0 Рідко = 1 Часто = 2
Вставання з ліжка	Утруднене вставання з ліжка	Немає = 0 Рідко = 1 Часто = 2
Підйом по сходах	Труднощі в підйомі по сходах на 1 проліт (10 сходинок)	Немає = 0 Рідко = 1 Часто = 2
Падіння	Кількість падінь за рік	Немає = 0 1—3 рази = 1 4 рази та > = 2

Для оцінки частки м'язової тканини та її функціонального стану використовують методи, представлені в табл. 1 [3].

Серед скринінгових методів найбільш доступною вважається шкала SARC-F (табл. 2). Діагноз підтверджується за наявності чотирьох і більше балів.

Для визначення м'язової сили необхідне проведення динамометрії кистей рук ручним динамометром. Експерти EWGSOP запропонували як критерії зниження м'язової сили для жінок вижимання менше 20 кг, для чоловіків — менше 30 кг. Альтернативні точки розділу пропонують дослідники Foundation for the National Institutes of Health (FNIH) за результатами Sarcopenia Study — для жінок 16 кг і для чоловіків 26 кг. Найбільш інформативними визнані такі інструментальні методи діагностики, як комп'ютерна томографія і магнітно-резонансна томографія. Дані методи дають змогу виміряти площину поперечного зрізу м'язів стегна і/або гомілки, а також дозволяють оцінити співвідношення м'язової і жирової маси в конкретній частині тіла. M. Vandervoort та співавт. було проведено дослідження м'язового статусу шляхом вимірювання площі поперечного зрізу *musculus quadriceps femoris* методом комп'ютерної томографії. Отримані дані свідчать про втрату м'язової маси на 40 % у період від 40 до 60 років. Незважаючи на діагностичну значимість зазначених вище методів дослідження, їх використання в клінічній практиці дещо обмежене в зв'язку з високою вартістю і променевим навантаженням.

Критерії діагностики саркопенії за результатами комп'ютерної томографії і магнітно-резонансної томографії

Поперечний скелетно-м'язовий індекс: для жінок < 39 см²/м², для чоловіків < 55 см²/м².

Сьогодні більш економічним методом вважається денситометрія, яка дозволяє оцінити співвідношення кісткової, жирової і м'язової тканини. В останні роки широкої популярності набула двофотонна рентгенівська абсорбціометрія (ДРА). Даний метод справляє менше променеве навантаження (0,01 мГр, 0,037 мілібер). За його допомогою можна розрахувати скелетно-м'язовий індекс (SMI), який ґрунтується на сумарному вимірюванні м'язової маси обох нижніх і обох верхніх кінцівок. Недоліком ДРА є неможливість розділити підшкірну і вісцеральну жирову тканину, а також знежирену тканину і паренхіматозні органи. Найбільш точно збігається м'язова маса із знежиреною масою кінцівки. Тому в клінічних дослідженнях, присвячених СП, беруть до уваги не тільки загальний показник знежиреної маси, а й оцінюють суму показників знежиреної маси верхніх і нижніх кінцівок, так звану апендикулярну масу скелетної мускулатури. Технічна помилка при вимірюванні вмісту апендикулярної і жирової маси скелетної мускулатури методом ДРА становить $\pm 1,5\%$ і $\pm 3,0\%$ відповідно. При цьому відмінності в інформативності ДРА і таких сучасних вартісних методів, як комп'ютерна та магнітно-резонансна томографія, становлять менше 5 %. У 1998 р. Richard Baumgartner та співавт. запропонували індекс худой маси з метою оцінки вікової втрати м'язової маси. При розрахунку даного показника береться до уваги худа маса верхніх і нижніх кінцівок. Індекс розраховується за формулою: нежирова (худа) маса верхніх і нижніх кінцівок (кг)/зріст (м)². Критерії діагностики СП за результатами двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії (DXA): скелетно-м'язовий індекс — для жінок < 5,45 кг/м², для чоловіків < 7,26 кг/м² [4].

Біоімпедансний аналіз не так давно використовується в клінічній практиці. Метод є швидким, неінвазивним та доступним. Біоімпедансний аналіз — це компактний апаратний метод дослідження, що дозволяє оцінити опір біологічних тканин організму при проходженні через них слабого електричного струму. На основі отриманих фізіологічних і морфологічних показників розраховуються показники складу тіла людини (вміст води, її розподіл, м'язова, худа, жирова маса та ін.). Критерії діагностики СП за результатами біоімпедансного аналізу: індекс худой маси тіла — для жінок < 15 кг/м², для чоловіків < 17 кг/м². Також доступним, недорогим, неінвазивним методом визнано ультразвукове дослідження, яке дозволить оцінити об'єм будь-якого м'яза [5].

Серед лабораторних методів задля встановлення діагнозу СП використовується визначення рівня калію в знежирених м'яких тканинах.

Даний спосіб вважається інформативним, тому що в скелетних м'язах міститься 50 % калію всього організму, відповідно, з віком його рівень знижується. Але незважаючи на доступність, цей метод не надто часто використовується в клінічній практиці через відсутність розроблених стандартів діагностики СП за його допомогою [6].

Профілактика і лікування саркопенії

Основою лікування СП є призначення дозованого систематичного фізичного навантаження та дієти.

Дієтичне втручання ґрунтується на необхідності достатньої присутності в раціоні високого вмісту білка, а також адекватної кількості вітаміну D, незамінної амінокислоти лейцину та омега-3-поліненасичених ЖК. Вміст білка для пацієнтів, що не мають супутньої тяжкої патології, становить 1,0–1,2 г/кг/добу. Для пацієнтів, що ведуть активний спосіб життя, рекомендована норма становить 1,2 г/кг/добу. Для пацієнтів з гострою або хронічною тяжкою супутньою патологією необхідна норма 1,2–1,5 г/кг/добу. Останнє не стосується пацієнтів з хронічною хворобою нирок, для яких кількість білка визначається індивідуально з урахуванням функції нирок. Добова доза білка повинна бути рівномірно розподілена протягом дня і вживатися з трьома прийомами їжі [7].

Іншим необхідним компонентом дієти при СП є лейцин. Ця амінокислота необхідна для синтезу м'язового протеїну. Прийом лейцину неможливо відокремити від основних білкових продуктів, серед яких великий вміст цієї кислоти мають куряча грудка або нежирна яловичина. Взагалі, тваринні білки містять більше лейцину, ніж рослинні [3].

Одним з ключових факторів здорової опорно-рухової системи є достатнє споживання вітаміну D. Рекомендована доза вітаміну D у випадку СП становить 800–100 МО. Але до початку терапії слід вимірювати рівень метаболіту віта-

міну D – 25 (ОД) у сироватці крові, оскільки пацієнти з дефіцитом цього вітаміну взагалі краще відповідають на терапію.

Останнім значущим компонентом дієти при СП є омега-3-поліненасичені ЖК. Їх ефект пов'язують зі зниженням прозапальних цитокинів, зменшенням міостеатозу, покращенням чутливості до інсуліну, стимуляцією синтезу м'язових білків та зниженням оксидативного стресу. Не встановлено рекомендованої добової дози омега-3-поліненасичених ЖК для лікування СП. Продемонстровано позитивні зміни м'язової тканини при призначенні широкого діапазону доз – від 1,2 г на добу (720 мг ейкозенової кислоти та 480 мг докозагексаєнової кислоти) до 4 г на добу (1,86 г ейкозенової кислоти та 1,5 г докозагексаєнової кислоти) [8].

Одним з пріоритетних напрямів лікування СП є розширення фізичного навантаження. Фізична активність має бути структурованою та регулярною. У літературі не існує конкретних рекомендацій щодо тривалості, інтенсивності та виду фізичного навантаження. Статичне навантаження розглядається як одна з найбільш ефективних стратегій для поліпшення м'язової функції та сили. Враховуючи той факт, що хворі на СП, як правило, страждають на супутні захворювання та належать до старших вікових груп, доцільною є розробка індивідуального плану фізичного навантаження спільно з інструктором з лікувальної фізкультури або реабілітологом.

Таким чином, СП є поширеним станом, який у багатьох випадках асоційований з такими неінфекційними захворюваннями, як цукровий діабет, гіпертонічна хвороба, ішемічна хвороба серця, онкологічні захворювання, хвороби суглобів. Саркопенія є як наслідком багатьох хронічних неінфекційних захворювань, так і закономірним результатом їх перебігу. Профілактика СП є необхідною складовою комплексних програм профілактики неінфекційних захворювань.

Конфлікту інтересів немає. Участь авторів: концепція та дизайн – Г.С. Ісаєва, аналіз даних літератури – М.М. Вовченко; опис дієтичних втручань, редагування – М.Ю. Мелікова.

Список літератури

1. Clinical Guidelines for Sarcopenia. Guest Editor: Hidenori Arai. This publication has been supported by The Japanese Association on Sarcopenia and Frailty, The Japan Geriatrics Society and National Center for Geriatrics and Gerontology (NCGG) (Japan) // *Geriatr. Gerontol. Int.*— 2018.— Vol. 18 (Supple. 1).— P. 5–6.
2. Cruz-Jentoft A.J. Prevalence of and interventions for sarcopenia in ageing adults: a systematic review. Report of the International Sarcopenia Initiative (EWGSOP and IWGS) // *Age Ageing.*— 2014.— Vol. 43 (6).— P. 748–759. doi:10.1093/ageing/afu115. Epub. 2014 Sep 21.
3. De Spiegeleer A., Petrovic M., Boeckxstaens P., Van Den Noortgate N. Treating sarcopenia in clinical practice: where are we now? // *Acta Clin. Belg.*— 2016.— Vol. 71 (4).— P. 197–205. doi:10.1080/17843286.2016.1168064. Epub. 2016 Apr 26.
4. Lee J.S., Kim Y.S., Kim E.Y., Jin W. Prognostic significance of CT-determined sarcopenia in patients with advanced gastric cancer // *PLoS One.*— 2018.— Vol. 13 (8).— P. e0202700. doi:10.1371/journal.pone.0202700.
5. Marzetti E., Calvani R., Tosato M. et al. Sarcopenia: an overview // *Aging Clin. Exp. Res.*— 2017.— Vol. 29 (1).— P. 11–17. doi:10.1007/s40520-016-0704-5. Epub. 2017 Feb 2..
6. McLean R.R., Kiel D.P. Developing consensus criteria for sarcopenia: an update. *J. Bone Miner. Res.*— 2015.— Vol. 30 (4).— P. 588–592. doi:10.1002/jbmr.2492.

7. Samal J.R.K., Samal I.R. Protein Supplements: Pros and Cons. *J. Diet. Suppl.*— 2018.— Vol. 15 (3).— P. 365—371. doi:10.1080/19390211.2017.1353567. Epub. 2017 Sep 22.
8. Tae Nyun Kim, Kyung Mook Choi. Sarcopenia: Definition, Epidemiology, and Pathophysiology. *J. Bone Metab.*— 2013.— Vol. 20 (1).— P. 1—10.

А.С. Исаева, М.Ю. Меликова, М.Н. Вовченко

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

Саркопения как фактор риска хронических неинфекционных заболеваний

В статье суммированы данные относительно современной диагностики саркопении и ведения пациентов с этим заболеванием. Продемонстрирована важность этой проблемы, а также то, что врачи не всегда выявляют саркопению и не уделяют должного внимания этому заболеванию. В то же время, саркопения является фактором риска развития хронических неинфекционных заболеваний и обязательно требует коррекции. Диетические вмешательства являются важной составляющей ведения пациентов с саркопенией. В статье представлены современные подходы к диетической коррекции при саркопении, включающие повышение содержания белка в рационе, назначение витамина D и омега-3 полиненасыщенных жирных кислот.

Ключевые слова: саркопения, неинфекционные заболевания, диагностика, диетические вмешательства при саркопении.

G.S. Isayeva, M.Yu. Melikova, M.M. Vovchenko

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

Sarcopenia as a risk factor for chronic noncommunicable diseases

The article presents the summary of data related to the modern diagnosis of sarcopenia and management of patients with this disease. The actuality of the problem has been demonstrated, as well the difficulties of sarcopenia exposure for the physicians, resulting in the improper attention to this condition. At the same time, it has been outlined that sarcopenia is a risk factor for the development of chronic noncommunicable diseases, requiring the obligatory correction. The dietary intervention is an important component of management of the patients with sarcopenia. The article presents the modern approaches to the dietary correction at sarcopenia, including the proteins' increase in a diet, administration of vitamin D and omega-3 polyunsaturated fatty acids.

Key words: sarcopenia, noncommunicable diseases, diagnostics, dietary interventions at the sarcopenia.

Особливості лікування артеріальної гіпертензії у хворих на цукровий діабет 2 типу

На сьогодні більш ніж у половини хворих на цукровий діабет 2 типу встановлена артеріальна гіпертензія. Наявність коморбідних захворювань вимагає оптимального підходу в лікуванні. У статті представлено огляд сучасних рекомендацій щодо лікування артеріальної гіпертензії при захворюванні на цукровий діабет 2 типу.

Ключові слова:

артеріальна гіпертензія, цукровий діабет 2 типу, антигіпертензивна терапія.

Поєднаний перебіг артеріальної гіпертензії (АГ) і цукрового діабету (ЦД) 2 типу на сьогодні привертає увагу багатьох науковців і лікарів [1]. Адже наявність даних хвороб знижує якість життя, спричиняє ранню інвалідизацію та передчасну смерть [2], вимагає прийому багатьох ліків пацієнтом, що, у свою чергу, часто призводить до зниження комплаєнсу [5]. Лікування АГ у пацієнтів із ЦД 2 типу спрямовано на запобігання розвитку ускладнень з боку органів-мішеней і зниження смертності та вимагає постійного прийому медикаментів [3, 4].

З метою оптимізації лікування хворих на поєднану патологію — АГ та ЦД 2 типу, нами було вивчено сучасні національні та світові рекомендації.

Досягнення поставленої мети передбачає вирішення декількох завдань:

- своєчасна модифікація факторів ризику;
- досягнення та постійне підтримання цільового рівня артеріального тиску (АТ);
- ефективне лікування супутніх клінічних станів (гіперхолестеринемії тощо) [6].

За даними багатоцентрових досліджень, серцево-судинна смертність у хворих з АГ прогресивно зменшується зі зниженням АТ. Так, за даними дослідження UKPDS (1998), зниження систолічного артеріального тиску (САТ) на кожні 10 мм рт. ст. сприяє зниженню смертності, зумовленої ускладненнями діабету на 15 %. Базуючись на результатах досліджень ADVANCE, ACCORD, HOT, UKPDS, ABCD, MDRD у пацієнтів з ЦД, яких ми відносимо до хворих високого й дуже високого ризику, слід намагатися досягти середньодобового АТ < 130/80 мм рт. ст. Але зазначений цільовий рівень АТ вдається досягти тільки у 20–25 % пацієнтів [6, 7]. У 2018 р. Американська діабетична асоціація (ADA), як і раніше, рекомендує пацієнтам з ЦД підтримувати АТ на рівні < 140/90 мм рт. ст. [8, 9]. Українська асоціація кардіологів пропонує оптимальним АТ вважати найнижчий тиск, який добре переноситься хворими [7].

Рекомендовано при виявленні підвищеного АТ проводити заходи щодо корекції способу життя:



**Л.В. Журавльова¹,
Т.С. Бутова²,
В.О. Шевченко²**

¹ Харківський національний медичний університет

² Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

**Журавльова
Лариса Володимирівна**

д. мед. н., проф., зав. кафедри внутрішньої медицини № 3 та ендокринології

61022, м. Харків, просп. Науки, 4
Тел. (057) 705-66-59
E-mail: prof.zhuravlyova@gmail.com

Стаття надійшла до редакції
20 липня 2018 р.

- зменшення маси тіла при її надміру. Доведено, що стійке зменшення маси тіла на 1 кг супроводжується зниженням САТ на 1,5–3 мм рт. ст., діастолічного (ДАТ) — на 1–2 мм рт. ст. [6, 7]. Рекомендовано зниження ваги до рівня індексу маси тіла 25 кг/м², обвід талії менше 102 см у чоловіків і 88 см у жінок [6, 10];
 - підвищення фізичної активності: рекомендовано регулярне помірне аеробне навантаження. Наприклад, швидка ходьба протягом 30–45 хв щодня або хоча б 5 разів на тиждень. Ізометричні навантаження (наприклад, підйом ваги) потрібно виключити, бо вони сприяють пресорному ефекту. Регулярні фізичні навантаження сприяють зниженню АТ, позитивно впливають на вуглеводний і ліпідний обмін, поліпшують якість життя хворих [7];
 - психоемоційне розвантаження та релаксація — відомо, що стрес сприяє підвищенню АТ [6, 7];
 - відмова від куріння — пацієнтам з високим ступенем ніотинової залежності доцільно застосовувати нікотинзамісну терапію [7, 10]; ефект кожної сигарети триває біля 30 хв, вже на 1-й хвилині після її випалювання САТ підвищується на 15 мм рт. ст., а на 4-й — на 25 мм рт. ст. [6].
- Дієтичні рекомендації [6, 7, 11]:
- обмеження вживання кухонної солі до 5,0 г/добу (1/2 чайної ложки солі) призводить до зниження САТ на 4–6 мм рт. ст. та ДАТ на 2–3 мм рт. ст., зниження АТ внаслідок зменшення вживання солі більш актуальне для людей похилого віку;
 - обмеження вживання цукру (60 г/добу) і продуктів, що його містять;
 - достатнє вживання продуктів, багатих на калій та магній (щоденне вживання фруктів та овочів до 400–500 г), кальцію (нежирні молочні продукти);
 - вживання риби двічі на тиждень;
 - зменшення в раціоні кількості насичених жирів, особливо тваринного походження, та обмеження продуктів, багатих на холестерин;
 - вживання дієтичної та розчинної клітковини, цільних зернових та білка з рослинних джерел зі зниженим вмістом насичених жирів і холестерину;
 - обмеження вживання кави. Кофеїн, що міститься в міцній каві, підвищує ДАТ у чоловіків з гіпертензією на 8 мм рт. ст., а в осіб з нормальним АТ — на 3 мм рт. ст.;
 - обмеження вживання алкогольних напоїв. Надмірне вживання алкоголю призводить до підвищення АТ та викликає резистентність до медикаментозної терапії. Вживання алкоголю

не повинно перевищувати 30 мл етанолу на добу для чоловіків і 20 мл — для жінок.

За даними ВООЗ, застосування вищенаведених заходів сприяє зменшенню нових випадків підвищення АТ на 50 %. Також слід зазначити, що немедикаментозне лікування є обов'язковим у веденні хворих похилого віку [6].

Хворим на ЦД, у яких вперше було зареєстровано САТ ≥ 140 мм рт. ст. та/або ДАТ ≥ 90 мм рт. ст., негайно розпочинають медикаментозне лікування АГ, оскільки такі пацієнти мають високий або дуже високий ризик розвитку фатальних та нефатальних серцево-судинних подій згідно з Фремінгемськими критеріями та/або шкалою SCORE [7, 11].

Заходи щодо зміни способу життя, виявлення факторів ризику та їх корекція не повинні затримувати початок медикаментозної терапії у хворих на ЦД [7]. Медикаментозне лікування слід проводити безперервно протягом життя ретардними формами препаратів за принципом «одна таблетка на день» з метою підвищення комплаєнсу та нормалізації добового профілю АТ у пацієнтів «найт-пікер», тобто з нічними підйомами АТ або у «нон-діпер» — пацієнтів з недостатнім зниженням АТ [6, 7].

У пацієнтів з АГ віком до 55–60 років лікування починають з інгібіторів АПФ (іАПФ) або блокаторів рецепторів ангіотензину II (БРА), старшим особам рекомендовано додавати в схему лікування антагоністи кальцію (АК) та тіазидні діуретики (ТД) [8, 9]. Принципових розбіжностей у тактиці терапії АГ у пацієнтів середнього та похилого віку немає. Але літнім пацієнтам рекомендовано початкові дози антигіпертензивних препаратів призначати вдвічі менше, старим — утричі порівняно з пацієнтами молодого й середнього віку. Титрування дози потрібно здійснювати повільно, під контролем АТ у положенні стоячи, щоб уникнути постуральних та ішемічних ускладнень. ДАТ таким пацієнтам не слід знижувати нижче 70 мм рт. ст. Варто використовувати найбільш прості режими лікування, перевагу віддавати комплексним препаратам, які приймають 1 раз на день. Хворим та їх родичам доцільно надавати письмові вказівки [6]. Хворим старше 80 років, за даними дослідження HUYET (2008), рекомендовано з метою зменшення загальної смертності та розвитку ускладнень призначення оригінального індапаміду ретарду 1,5 мг у комбінації з невеликими дозами периндоприлу [6].

ADA рекомендує при АТ $\leq 160/100$ мм рт. ст. у хворих на ЦД застосовувати монотерапію [8]. Але згідно з проведеним масштабним дослідженням ADVANCE у хворих із супутньою патологією

АГ та ЦД, незалежно від стадії АГ, доцільно розпочинати лікування із комбінованої терапії [6, 7]. Застосування комбінування двох антигіпертензивних препаратів з будь-яких двох класів викликає більш швидке та значне зниження АТ, ніж збільшення дози єдиного препарату, має менше побічних дій, нижчу імовірність порушення прихильності пацієнта до лікування через зміну препаратів. Але є й недолік у початку лікування з комбінації — імовірність того, що один з препаратів може бути неефективним. За хворим після призначення лікування слід спостерігати кожні 2 тиж до досягнення цільового АТ та, за необхідності, корегувати терапію. Препарати можуть проявляти побічні ефекти у строк від декількох днів або тижнів до перших 2 міс від початку прийому. Після стабілізації АТ хворого оглядають кожні 3–6 міс [6–8].

АДА, Європейське товариство гіпертензії (ESH), Американська асоціація нефрологів, дослідження UKPDS, ALLHAT, RENAAL, IDNT, ADVANCE рекомендують для зниження АТ при ЦД призначати всі групи препаратів першої лінії, а саме: діуретики, іАПФ, АК тривалої дії, БРА II, β-адреноблокатори (БАБ) [6].

Щоб вибрати оптимальну терапію для пацієнтів із супутньою патологією АГ та ЦД, було проведено декілька досліджень. Так, у масштабному дослідженні ADVANCE (2007 р.) було доведено, що при використанні фіксованої комбінації іАПФ (периндоприлу) та ТД (індапаміду ретарду) додаткове зниження АТ призводить до зниження загальної і серцевої смертності, зменшення частоти ниркових ускладнень. У дослідженні ALLHAT спостерігали однакове зниження частоти ускладнень у хворих на АГ та ЦД, яких лікували ТД (хлорталідоном) або іАПФ (лізиноприлом), або АК (амлодіпіном). ІАПФ та БРА II справляють специфічну нефропротекторну дію у хворих на ЦД та АГ (за даними досліджень RENAAL, IDNT, MARVAL, DETAIL, VIVALDI, INNOVATION).

За даними досліджень MRC та LIFE, БАБ поступаються ефективністю запобігання ускладненням у хворих похилого віку діуретикам та БРА II. Однак їх необхідно призначати хворим із супутньою ішемічною хворобою серця, порушеннями ритму та серцевою недостатністю, перевагу надавати БАБ з вазодилатуючими властивостями (карведілол, небівол) [6, 7].

Дискутабельним є питання застосування БАБ у хворих на АГ у поєднанні з ЦД. Їх ефективність щодо зменшення ускладнень у таких хворих доведена у багатоцентрових дослідженнях. Але також відомий їх негативний вплив на метаболізм глюкози, а саме: посилення інсулінорезистентності, порушення процесів гліколізу та

глюконеогенезу, збільшення вмісту глюкози та глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}) в крові. За даними великих досліджень, частота нових випадків діабету серед хворих на АГ, яких лікують БАБ, на 25–28 % вища, ніж серед хворих, яких лікують інгібіторами АПФ, АК чи БРА II.

Діуретики також можуть підвищувати резистентність тканин до інсуліну, що доведено у дослідженні ALL HAT та INVEST. Тому при виборі ліків перевагу слід надавати препаратам з групи метаболічно нейтральних ТД і тіазидоподібних діуретиків (ТПД).

Так, на сучасному етапі антигіпертензивні препарати, що призначають хворим на ЦД, повинні: — позитивно або нейтрально впливати на вуглеводний та ліпідний обмін; — не впливати на прояви гіпоглікемії; — позитивно впливати на чутливість тканин до інсуліну [9].

Враховуючи той факт, що ЦД є провідною причиною істинної резистентної АГ, схема медикаментозного лікування пацієнтів з АГ та ЦД повинна включати комбіновану терапію: іАПФ або БРА II, АК, діуретик у максимальному дозуванні [7, 8].

Також на підставі результатів дослідження HOT експертами ВООЗ (1999) рекомендовано застосування ацетилсаліцилової кислоти (АСК) у низьких дозах (75–100 мг на добу) у хворих на АГ старше 50 років без серцево-судинних ускладнень в анамнезі, які мають високий та дуже високий додатковий ризик (наприклад, ЦД) або пацієнтів, які уже перенесли серцево-судинні події. Проте це стосується тільки пацієнтів з низьким ризиком виникнення кровотечі із шлунково-кишкового тракту чи інших геморагій [6, 7, 10].

Слід зазначити, що для хворих на АГ із супутнім ЦД важливою складовою лікування є контроль глюкози крові. Відомо, що зниження рівня глікемії сприяє зменшенню частоти мікроvasкулярних ускладнень (ретінопатії, нефропатії, нейропатії), хоча й не має суттєвого впливу на частоту макроvasкулярних ускладнень (інсульту, інфаркту міокарда, атеросклеротичного ураження периферичних артерій). Метою лікування глікемії є нормалізація вмісту глюкози в плазмі (6,0 ммоль/л натще) та зниження рівня $HbA_{1c} < 6,5\%$ [6, 7], за рекомендаціями АДА — вмісту глюкози в плазмі (5,0–8,3 ммоль/л натще) та зниження рівня $HbA_{1c} < 7,5\%$ [9].

Високий ризик розвитку атеросклерозу у хворих на ЦД вимагає застосування ліпідознижувальної терапії з метою запобігання розвитку серцево-судинних та цереброваскулярних ускладнень. Усі хворі на АГ зі встановленими серцево-судинними захворюваннями або з ЦД

2 типу повинні отримувати терапію статинами, спрямовану на зниження рівня загального ХС і ХС ЛПНЩ у крові до цільових значень, якщо це можливо [7, 8].

Висновки

Ґрунтуючись на огляді національних і світових рекомендацій, можемо зробити висновки щодо сучасної стратегії лікування АГ при ЦД 2 типу.

1. Рекомендована модифікація способу життя, режиму харчування, дотримання режиму праці та відпочинку.
2. Оптимальними групами антигіпертензивних препаратів у пацієнтів без альбумінурії є

ІАПФ, БРА II, АК, ТД, ТПД, за її наявності — іАПФ та БРА II.

3. Хворим без ризику спонтанних кровотеч, старше 50 років, які мають в анамнезі серцево-судинні події, слід призначати АСК у дозі 75–100 мг/дл.
4. Статини приймають при цільовому рівні загального ХС у крові < 4,5 ммоль/л (175 мг/дл) і ХС ЛПНЩ < 2,5 ммоль/л (100 мг/дл).
5. Нормалізація вмісту глюкози в плазмі до рівня 6,0 ммоль/л натще та зниження рівня HbA_{1c} < 6,5 % [6, 7], за рекомендаціями ADA — вмісту глюкози в плазмі до рівня 5,0–8,3 ммоль/л натще та зниження рівня HbA_{1c} < 7,5 % [9].

Конфлікт інтересів немає. Участь авторів: концепція та дизайн — Л.В. Журавльова; збір та опрацювання матеріалів — Т.С. Бутова, В.О. Шевченко; редактування статті — Л.В. Журавльова.

Список літератури

1. Американская диабетическая ассоциация. Стандарты медицинской помощи при сахарном диабете — 2018. Почки; 2018.1. <http://dx.doi.org/10.22141/2307-1257.7.1.2018.122219>.
2. Біловол О.М., Шалімова А.С., Кочуєва М.М. Коморбідність гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу — актуальна проблема сучасної медицини // Укр. тер. журн.— 2014.— № 1.— С. 11—17.
3. Волков В.С., Руденко Е.В., Роккіна С.А., Поселюгіна О.Б. К патогенезу артеріальної гіпертонії при сахарному діабеті 2 типу // Сахар. діабет.— 2011.— № 2.— С. 53—55.
4. Джакубекова А.У., Казымбеков К.Р. Современное состояние проблемы приверженности пациента лечению (обзор) // Вестник КГМА им. И.К. Ахунбаева.— 2012.— № 4.— С. 42—47.
5. Маньковский Б.Н. Новое в стандартах ADA-2018 по диагностике и лечению сахарного диабета. Здоров'я України // Тематичний номер «Діабетологія, Тиреоїдологія, Метаболічні розлади».— 2017.— № 4 (40).— <http://health-ua.com/article/33353-novoe-v-standartah-ADA2018-po-diagnostike-i-lecheniyu-saharnogo-diabeta>
6. Робоча група з артеріальної гіпертензії Української асоціації кардіологів. Артеріальна гіпертензія. Оновлена та адаптована клінічна настанова, заснована на доказах (2012 рік) // Артеріальна гіпертензія.— 2012.— № 1 (21).— С. 96—152.
7. Свіщенко Є.П., Багрій А.Е. Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії: Посібник до Національної програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії (4-е вид.).— К.: ННЦ Інститут кардіології України ім. М.Д. Стражеска.— 2012.— 53 с.
8. Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги. Цукровий діабет 2 типу [Інтернет].— К.: Наказ МОЗ № 1118 від 21.12.2012; 2012.— Доступно: www.moz.gov.ua/docfiles/dod1118_2_2012.pdf.
9. Уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги. Артеріальна гіпертензія. Наказ МОЗ № 384 від 24.05.2012 // Практикуючий лікар.— 2013.— № 2.— С. 43—51.
10. Chahoud J., Mrad J., Semaan A., Asmar R. Prevalence of diabetes mellitus among patients with essential arterial hypertension // J. Med. Liban.— 2015.— Vol. 63 (2).— P. 74—80.
11. Chan M. Global report of diabetes // World Health Organization Library.— 2016.— P. 4—88.

Л.В. Журавлева¹, Т.С. Бутова², В.О. Шевченко²

¹Харьковский национальный медицинский университет

²Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина

Особенности лечения артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом 2 типа

Сегодня более чем у половины больных сахарным диабетом установлена артериальная гипертензия. Наличие коморбидных заболеваний требует оптимального подхода в лечении. В статье представлен обзор современных рекомендаций по лечению артериальной гипертензии при заболевании сахарным диабетом 2 типа.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа, антигипертензивная терапия.

L.V. Zhuravlyova¹, T.S. Butova², V.O. Shevchenko²

¹Kharkiv National Medical University

²Kharkiv National University named after V.N. Karazin

The peculiarities of the treatment of patients with arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus

Currently, arterial hypertension is established in more than a half of patients with diabetes. The presence of comorbid diseases requires an optimal treatment approach. The article provides an overview of current guidelines for treating arterial hypertension at the type 2 diabetes mellitus.

Key words: arterial hypertension, type 2 diabetes mellitus, antihypertensive therapy.

Хвороби цивілізації: печінка і поліморбідний метаболический континуум

У статті розглядається роль печінки в обміні ліпопротеїдів та можливості корекції його порушень в межах метаболічного синдрому як найбільш типового вияву поліморбідної патології сучасної цивілізації.

Ключові слова:

метаболический синдром, дисліпідемія, жирова хвороба печінки, жовчні кислоти.

Аналіз глобальних тенденцій в епідеміології соціально значущих захворювань на початку ХХІ ст. призвів до очікуваного зростання хвороб, які віддзеркалюють хибні напрями розвитку людського суспільства, — так званих «хвороб цивілізації». Цей неноменклатурний термін поєднав у собі захворювання, які формують сьогодні глобальні показники захворюваності і смертності на планеті. Вони є наслідком духовного неблагополуччя, порушення моральних норм та механізмів адаптації до несприятливих факторів антропогенно зміненого середовища в умовах стрімкого зростання науково-технічного прогресу [1]. Ще в 50-х роках минулого сторіччя французькі медики Е. Гюан і А. Дюссер віднесли до хвороб цивілізації «хвороби забруднення», «хвороби споживання», «хвороби виснаження» і «десинхронози», які тісно пов'язані між собою і формують особливий поліморбідний портрет сучасної патології. В її спектрі такі захворювання, як ішемічна хвороба серця, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет та їх ускладнення, алергічна, аутоімунна та онкологічна патологія, інтоксикації, остеопороз, безсоння, психоемоційні дисфункції та ін. [11, 14].

Реалізація патологічного фенотипу визначається сукупністю спадкових факторів, вивченню яких сьогодні приділяється все більше уваги. Проте на популяційному рівні розвиток хвороб цивілізації визначається саме особливостями екзогенного впливу та змінами способу життя (life stile).

«Хвороби забруднення» є наслідком життєдіяльності людства, яка призвела до патогенної денатурації оточуючого середовища. Промислові відходи, урбанізація і збільшення транспортних сполучень сьогодні є основними джерелами забруднення біосфери. Перманентне спалювання природних ресурсів та вирубка лісів призводять до поступового зниження кисню в повітрі і зменшення озонового шару планети, що викликає збільшення інтенсивності ультрафіолетового опромінення та зменшує захист від космічної радіації. Викиди в атмосферу створюють прошарок смогу — своєрідну плівку, яка перешкоджає віддачі тепла земною поверхнею, створюючи «парниковий ефект», унаслідок чого відбувається зміна планетарного клімату та почастищення природних катаклізмів. До забруднення планетарної екосистеми також призвела проблема знешкодження та поховання побутових відходів, відходів виробництва та радіоактивних матеріалів. Усе частіше засоби масової



С.Г. Сова

Національний
медичний університет
імені О.О. Богомольця,
Київ

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Сова Сергій Геннадійович
д. мед. н., доц. кафедри
пропедевтики внутрішньої
медицини № 2

02000, м. Київ, просп. Перемоги, 36
E-mail: owls@ukr.net

Стаття надійшла до редакції
31 липня 2018 р.

інформації повідомляють про техногенні катастрофи (Чорнобиль, Хокусіма, військові конфлікти, розлиття нафти тощо). Нераціональне використання антибіотиків та їх застосування у тваринництві і вирощуванні риби викликало значне поширення мікробної резистентності, внаслідок чого людство програє війну з інфекцією. Забруднення біосфери відбувається і через широке застосування пестицидів та мінеральних добрив у сільському господарстві, без яких, на жаль, сьогодні неможливо вирішити проблему голоду на планеті. Розвиток технологій і запізнена оцінка їх стохастичних ефектів, порушення санітарних норм виробництва та контролю за їх дотриманням, безвідповідальне ставлення до природних ресурсів — усі ці та багато інших факторів визначають сьогодні системний екзогенний вплив на здоров'я населення, викликаючи порушення в системі імунної та нейроендокринної регуляції, а також змінюючи протікання метаболічних процесів у людському організмі.

Забруднення планетарної екосистеми визначається не тільки виробничими та побутовими детергентами, а й зміною морально-етичних норм суспільства, його духовних пріоритетів. Основною руйнівною силою стало збагачення задля збільшення комфортності існування ціною виснаження планетарних ресурсів, забруднення оточуючого середовища, зростання психоемоційного навантаження. Тому внесок хвороб виснаження і десинхронозів у структуру захворюваності на планеті також неможливо переоцінити. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, нервово-психічні захворювання сьогодні є лідером серед причин непрацездатності за показником DALY [48]. Розвиток емоційних порушень супроводжується мотиваційно-вольовими змінами, які впливають на спосіб життя, визначають харчову поведінку та зрушення в системах регуляції і метаболізму. Навіть у стані мікробіоти кишечника, що також деформує метаболічний континуум людського організму.

Зростання комфортності існування та розвиток технологій призвели не тільки до змін способу життя, а й суттєвого збільшення споживання, що стало основною причиною «хвороб споживання». Так, середня енергетична цінність харчового раціону в розвинених країнах за останні 30 років збільшилась на 10–15 %. При цьому кількість отриманої з їжею енергії вже не вичерпується руховою активністю, призводячи до ожиріння та його фатальних наслідків. За прогнозами, захворюваність і смертність від серцево-судинних захворювань надалі будуть зростати пропорційно поширеності ожиріння, причому переважно в країнах, що розвиваються [50].

Ще у 1947 р. J. Vague описав два типи відкладення жиру: андройдний (чоловічий) і гіноїдний (жіночий) та звернув увагу на те, що андройдне ожиріння частіше, ніж гіноїдне, поєднується з цукровим діабетом 2 типу, ІХС і подагрою [47]. Поява комп'ютерної та магнітно-резонансної томографії дозволила визначити провідну роль вісцерального жиру в генезі метаболічних порушень при ожирінні [29]. Подальші дослідження підтвердили ці спостереження, у зв'язку з чим в ужиток увійшов термін «метаболічний синдром» (МС), який досить міцно закріпився в медичній літературі завдяки визнанню Всесвітньої організації охорони здоров'я та Третій доповіді Національної освітньої програми з холестерину АТР-III [33].

МС визначають як сукупність системних метаболічних порушень, в основі яких лежить інсулінорезистентність та компенсаторна гіперінсулінемія, спричинені збільшенням кількості жирової тканини. Вісцеральний жир сьогодні розглядається як самостійний імуноендокринний орган, секретуючий у системний кровообіг гормоноподібні субстанції (лептин, резистин, адипонектин, грелін) та прозапальні цитокіни (ІЛ-1, ІЛ-6, TNF), що при морбідному ожирінні запускає каскад регуляторно-метаболічних зрушень, які обумовлюють формування інсулінорезистентності, запалення та атерогенезу.

Поширеність МС серед дорослого населення низки країн сягає 24 %. Більше того, останніми десятиліттями спостерігається тенденція до неухильного зростання частоти цього симптомокомплексу, в тому числі у підлітків і молоді, а у віці старше 60 років частка осіб з МС становить 42–43,5 %. Саме на цю вікову групу припадає і найбільша кількість серцево-судинних ускладнень МС. Хворі з МС на 40 % частіше, ніж у загальній популяції, вмирають від ІХС, в 2,5–3 рази — від артеріальної гіпертензії (АГ) і в 4 рази — від цукрового діабету 2 типу [2]. Існує пряма кореляція між показниками маси тіла та ризиком онкологічної і автоімунної патології [12, 37, 38].

У 2005 р. Міжнародна федерація діабету (IDF) опублікувала діагностичні критерії МС, до яких сьогодні відносять:

1. Збільшення обводу талії для чоловіків європейської раси більше 94 см та більше 80 см — для жінок.
2. Підвищення артеріального тиску $\geq 140/95$ мм рт. ст.
3. Зниження рівня холестерину ліпопротеїдів високої щільності менше 1,0 ммоль/л у чоловіків та менше 1,2 ммоль/л у жінок.
4. Збільшення рівня холестерину ліпопротеїдів низької щільності більше 3,0 ммоль/л.

5. Гіперглікемія натщесерце (глюкоза в плазмі крові натще $> 6,1$ ммоль/л).
6. Порушення толерантності до глюкози — глюкоза в плазмі крові через 2 год після тесту толерантності до глюкози в межах $> 7,8$ і $< 11,1$ ммоль/л.

Поєднання першого (основного) критерію з будь-якими двома з числа запропонованих дозволяє констатувати у хворого наявність МС, який, по суті, є поліморбідним клінічним станом з поступовим розвитком та поєднанням таких нозологічних форм захворювань, як ожиріння, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет 2 типу, атеросклеротичне ураження артеріальної стінки різних судинних басейнів з розвитком відповідного захворювання, подагра, остеоартроз, остеопороз, синдром нічних апное та ін.

В основі патогенезу поліморбідності лежать порушення метаболізму, стимуляція запальних процесів та оксидативний стрес. При цьому центральним органом у патогенезі МС залишається печінка, оскільки саме вона є «метаболічною фабрикою» організму, де відбуваються найважливіші етапи обміну речовин. Тому останніми роками все більшу увагу привертають питання діагностики та лікування ще одного прояву МС — жирової хвороби печінки (ЖХП), яка не стільки відображає порушення обміну речовин при ожирінні, скільки є незалежним маркером інсулінорезистентності як основного патогенетичного механізму цього синдрому [15, 20, 22, 35, 49].

Окрім ожиріння та інсулінорезистентності, найважливішими етіологічними чинниками ЖХП є хронічна алкогольна інтоксикація та інші токсичні впливи на печінку, хронічна гіпоксія, стійкий дисбаланс харчового раціону з дефіцитом вітаміну С і вітамінів групи В, метіоніну, холіну та інших ліпотропних речовин, зокрема фосфатидилхоліну та незамінних жирних кислот [2]. За даними автосії, в індустріальних країнах на ЖХП страждають 20–35 % дорослих, з яких у 10 % розвивається неалкогольний стеатогепатит [15, 34]. Не асоційована з алкоголем жирова інфільтрація лежить в основі близько 35 % ЖХП. При морбідному ожирінні неалкогольна ЖХП зустрічається у 70–93 %, неалкогольний стеатогепатит — у 18,5–26 %, а цироз печінки в 9–10 % випадків [20, 35]. У хворих на діабет та ожиріння ЖХП діагностують у 75 %, з яких у 25 % випадків розвивається фіброз печінки, тоді як серед людей з нормальною вагою частота ЖХП вдвічі менша — 35 %, а ознаки запалення печінкової тканини виявляються лише у 2,7 % з них [15, 20, 34].

Незалежно від етіології, ЖХП розвивається на тлі включення одного або декількох механізмів,

у результаті дії яких збільшується вміст тригліцеридів (ТГ) у паренхімі печінки. Уявлення про поширеність ЖХП у популяції, ймовірно, будуть суттєво скориговані, якщо вдасться врахувати всі випадки з поєднаною етіологією цього захворювання, — очевидно, що кілька механізмів накопичення ТГ у печінці можуть діяти одночасно. Наприклад, зловживання алкоголем та генетичні аномалії можуть впливати на будь-якому з перерахованих етапів формування ЖХП. Також доведено, що ожиріння і зловживання алкоголем є незалежними предикторами ЖХП. Так, за даними дослідження DIONIS (1989), стеатоз печінки мав місце у 46 % осіб, які постійно випивають більше 60 мг чистого етанолу на добу, у 76 % хворих з морбідним ожирінням та 96 % осіб, які мали обидва патогенні впливи, в той час як у контрольній групі частка таких осіб не перевищувала 16 %. За даними А.Л. Верткіна та співавт. (2008), такі хворі постійно вживають алкоголь у режимі побутового пияцтва і в деяких вікових групах складають до 50 % від числа всіх чоловіків, госпіталізованих у терапевтичні відділення стаціонарів великих міст у зв'язку із загостренням серцево-судинних захворювань. У хворих з поєднанням ожиріння, цукрового діабету 2 типу і хронічної алкогольної інтоксикації існує більш високий ризик прогресування внаслідок порушення імунної реактивності та високої запальної активності крові, а також під впливом побічних ефектів тривалої гепатотоксичної поліфармакотерапії [2].

При ЖХП вміст ТГ у печінці може досягати 40 % (в нормі не більше 5 %), але за відсутності хронічних інтоксикацій та інфекцій захворювання протікає доброякісно. Таким чином, самостійного клінічного значення неалкогольна і не пов'язана з хронічною інтоксикацією ЖХП набуває тільки у разі симптомного або прогресуючого перебігу з формуванням фіброзу печінки, частота якого при неалкогольному стеатогепатиті не перевищує 30 % [15, 20, 35]. Щонайменше в половині випадків навіть при морбідному ожирінні і персистуючих порушеннях вуглеводного обміну ЖХП не викликає суттєвих розладів печінково-клітинної функції, і хворий не потрапляє в поле зору гастроентеролога [2].

Сьогодні ЖХП має клінічне та прогностичне значення як ранній маркер атерогенної дисліпідемії та інсулінорезистентності. Для терапевта, сімейного лікаря та самого пацієнта виявлення ЖХП має означати те, що у хворого є високий генетичний та/або набутий ризик серцево-судинних захворювань, який буде супроводжувати його все життя і який на цьому початковому етапі судинного континууму можна зменши-

Таблиця 1. Атерогенність окремих фенотипів дисліпопротеїдемії

Фенотип	Загальний холестерин	Тригліцериди	Зміни ліпопротеїдів	Атерогенність
I	↑	↑ або у нормі	↑ ХМ	–
IIa	↑	У нормі	↑ ЛПНЩ	+++
IIб	↑	↑	↑ ЛПНЩ і ЛПДНЩ	+++
III	↑	↑	↑ ЛППЩ	+++
IV	Частіше в нормі	↑	↑ ЛПДНЩ	++
V	↑	↑	↑ ХМ і ЛПДНЩ	+

Примітка. ↑ — підвищення, ХМ — хіломікрони, ЛПНЩ — ліпопротеїди низької щільності, ЛПДНЩ — ліпопротеїди дуже низької щільності, ЛППЩ — ліпопротеїди помірної щільності.

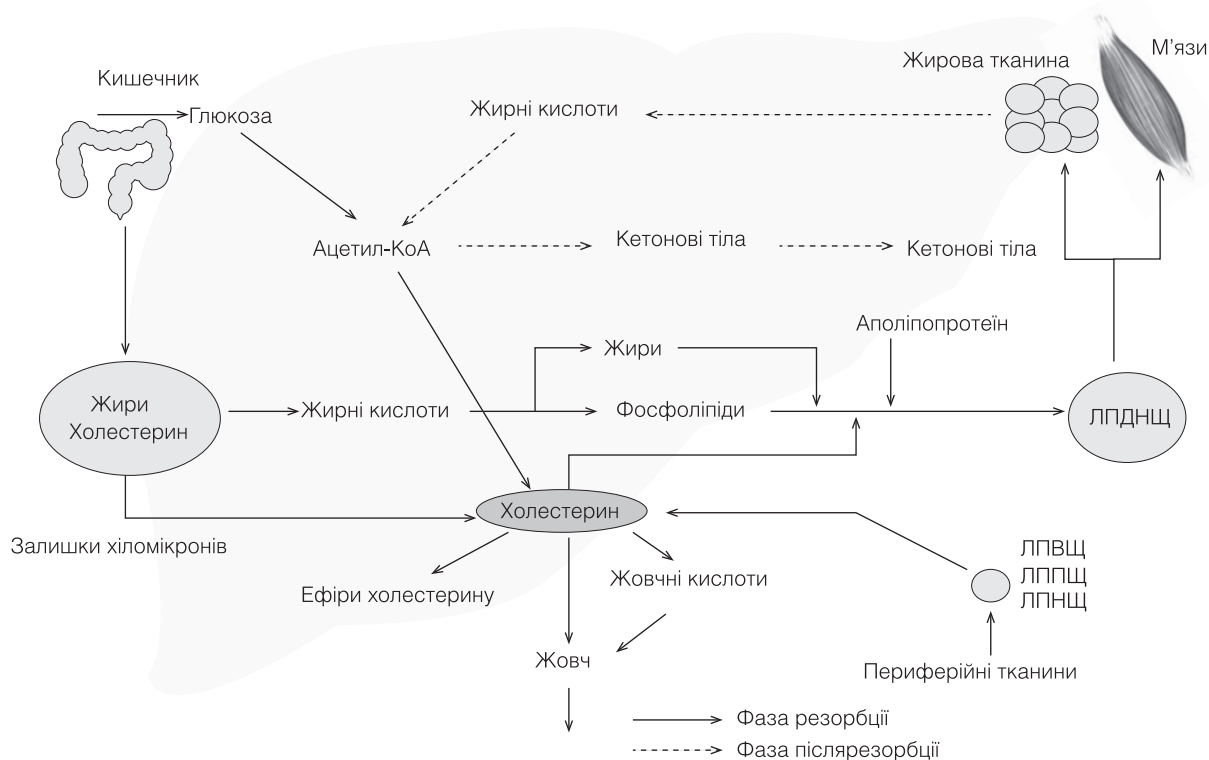


Рис. 1. Роль печінки в ліпідному обміні (https://medicalplanet.su/genetica/obmen_lipidov.html)

ти за допомогою спрямованого фармакологічного лікування метаболічних порушень.

Метою фармакологічного лікування атерогенної гіперліпідемії при ЖХП є специфічний «ліпідний квартет»: збільшення вмісту в плазмі ремнантних хіломікронів (ХМ), ТГ, ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) та зменшення вмісту ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) [15, 22, 34]. Цей фенотип гіперліпідемії, за класифікацією Всесвітньої організації охорони здоров'я, має високу атерогенність і за відсутності первинних генетичних порушень ліпідного обміну маркує перевантаження організму ліпідами та/або інсулінорезистентність на тлі ожиріння (табл. 1).

Сьогодні медична практика в своєму розпорядженні має достатньо можливостей для фармакологічної корекції різних типів атерогенної гіперліпідемії, але жоден з методів не дозволяє

домогтися системної корекції «ліпідного квартету». Крім того, більшість відомих методів, впливаючи на окремі ключові етапи метаболізму ліпідів, призводять до розвитку небажаних побічних ефектів лікування.

Як уже зазначалось, печінка відіграє основну роль в проміжному жировому обміні, метою якого є біотрансформація нейтрального жиру в жирні кислоти — основний енергетичний субстрат для скелетної мускулатури, мозку, кардіоміоцитів, а також для синтезу холестерину, стероїдів і жовчних кислот (рис. 1).

У цих тканинах окиснення жирних кислот відбувається в мітохондріях клітин, де вони розщеплюються шляхом β-окислення з утворенням великої кількості АТФ і ацетилкоензиму А, який далі окислюється в циклі Кребса до вуглекислого газу та води. Печінка не бере участі в зберіганні жирів, тому жирова інфільт-

рація не є результатом депонування надлишкового жиру.

Ендогенні жирні кислоти надходять у тканини з крові, куди потрапляють з жирової клітковини, а екзогенні (харчові) надходять з тонкого кишечника, де утворюються в процесі емульгації жиру під дією жовчі та наступного ліполізу панкреатичною ліпазою. З тонкої кишки в кров жирні кислоти разом з три- та дигліцеридами, а також ефірами холестерину активно транспортуються в складі хіломікронів. Вільний холестерин з тонкої кишки транспортується в кров у зв'язаному з апопротеїном А1 стані у формі ЛПВЩ, які є основною транспортною формою холестерину, з тканин у плазму. В гепатоцитах з жирних кислот знову утворюються ТГ, які зв'язуються з ефірами холестерину й апопротеїном Е і знову надходять в кров уже в складі великих за розміром частинок — ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), котрі з усіх класів ліпопротеїдів містять найбільше ТГ. Вважається, що ЛПДНЩ, в яких міститься не більше 7 % холестерину і близько 13 % його ефірів з жирними кислотами, не є високоатерогенними, оскільки холестерин ЛПДНЩ не доступний для тканин і не може бути прямо мобілізований у сироватку крові, тобто не може інфільтрувати інтиму артерій (див. табл. 1). Проте, роль ЛПДНЩ в атерогенезі є найважливішою: саме ЛПДНЩ через утворення ліпопротеїдів помірної щільності (ЛППЩ) виступають основним субстратом для утворення високоатерогенних ЛПНЩ, які містять 37 % ефірів холестерину і жирних кислот та 8 % вільного холестерину. Важливо, що атерогенність ЛПДНЩ і хіломікронів зростає при інсулінорезистентності і III типі гіперліпідемії, оскільки в плазмі циркулює велика кількість ремнантних часток.

У нормі зменшення вмісту ЛПДНЩ і ТГ у плазмі і, меншою мірою, в печінці відбувається при збільшенні енергетичних витрат організму (фізичне навантаження, охолодження) при одночасному обмеженні калорійності їжі. Однак при ЖХП домогтися зниження рівня ТГ фізіологічним шляхом можна тільки після поступового зниження маси тіла та корекції інсулінорезистентності. Альтернативою нормативному шляху зменшення вмісту ТГ у печінці є окислення жирних кислот гепатоцитами як субстрату для утворення простагландинів, простагліну і тромбоксану (R.K. Mudda та співавт., 1988; R. Greger, 1996), яке, щоправда, може призвести до кетоацидозу, а надмірний синтез простагландинів — до прозапальної напруженості і тромбофілії. Та саме висока тригліцеридемія (первинна і вторинна) є основною причиною ожиріння та

інсулінорезистентності — основних рушійних механізмів поліморбідності при МС. Для її фармакологічної корекції сьогодні застосовують фібрати та похідні нікотинової кислоти, а також препарати, що містять поліненасичені жирні кислоти класу омега-3 [9].

Фібрати (клофібрат, безафібрат, гемфіброзил, ципрофібрат, фенофі-брат) є агоністами PPAR — ядерних рецепторів-проліфераторів піроксисом гепатоцитів і адипоцитів, де відбувається окислення жирних кислот. Вони стимулюють резервний шлях ліполізу за допомогою активації ліпопротеїдліпази печінки й крові, а також пригнічення синтезу жирних кислот у печінці та жировій тканині. Цей шлях окислення в нормі є «запасним» і включається при дієті, збагаченій ліпідами. За результатами рандомізованих досліджень, тривала терапія фібратами призводить до суттєвого зменшення частоти коронарних подій [21, 39, 40, 42]. Однак на тлі тривалого лікування фібратами досить часто (10–15 %) розвиваються небажані побічні ефекти лікування, такі як біль у животі, метеоризм, діарея, свербіж шкіри і висип, порушення печінкових проб. У людей, що приймають клофібрат удвічі частіше, розвивається жовчнокам'яна хвороба (ЖКХ). Крім утворення жовчних каменів, можливий розвиток міозитів, ризик яких збільшується при одночасному використанні зі статинами. Було зареєстровано збільшення частоти гіпоглікемій при одночасному використанні клофібрату та похідних сульфанілсечовини у хворих на діабет [42].

Гіполіпідемічна дія препаратів нікотинової кислоти (вітамін РР, ніацин) проявляється при прийомі досить високих доз (більше 3 г на добу), що також пов'язано з розвитком таких неприємних побічних явищ, як різке розширення судин шкіри обличчя та верхньої частини тіла з пекучими відчуттями. Це істотно впливає на комплаєнтність хворих і не може бути повністю усунуто прийомом лікарських форм з повільним вивільненням і розсмоктуванням. Механізм дії нікотинової кислоти пов'язаний з пригніченням катаболізму апопротеїну А1, блокадою в печінці ключового ферменту синтезу ТГ — DGAT2, що призводить до зменшення утворення ЛПДНЩ [23]. Також зменшується ліполіз у жировій тканині [43]. Терапія ніацином у дозі 3–5 г на добу забезпечує зниження ЛПНЩ на 10–20 %, ТГ — на 20–40 % і підвищення ЛПВЩ на 15–30 % [2]. У хворих, які отримували ніацин для вторинної профілактики ІХС, через 6 і 15 років частота коронарних подій і коронарної смерті залишалася на 11 % нижче, ніж у контрольній групі [13, 43]. Однак тривала терапія великими дозами нікотинової кислоти не може бути рекомендова-

на пацієнтах із ЖХП, оскільки у 10–15 % хворих призводить до погіршення компенсації цукрового діабету, подагри і порушення печінково-клітинної функції [32].

Утворення ЛППЩ та ЛПДНЩ відбувається в капілярах, де ліпопротеїніліпаза відщеплює від них більшу частину ТГ. Значна частина ЛППЩ безпосередньо після утворення захоплюється печінкою, де вони піддаються подальшому метаболізму. Так само, як і ЛПДНЩ, ЛППЩ не мають самостійного значення в атерогенезі, оскільки все ще залишаються великими частками і містять холестерин, який може бути мобілізований тільки після звільнення від ТГ. У капілярах ЛППЩ піддаються подальшому гідролізу ліпопротеїніліпазою, після чого в них залишається не більше 10 % ТГ і відщеплюється апопротеїн E — утворюються ЛПНЩ. ЛПНЩ є основною транспортною формою холестерину, яка слугує як для видалення надлишкового вільного холестерину з плазми крові, переважно в печінку для утилізації, так і для доставки ефірів холестерину в тканини. Вміст холестерину в ЛПНЩ становить понад 50 %.

Проте роль холестерину в патогенезі атеросклерозу є «продовженням» його біологічної ролі як речовини, яка разом з фосфоліпідами утворює клітинні мембрани. Він забезпечує стабільність клітинних мембран у широкому інтервалі температур і створює умови для функціонування асоційованих з мембраною ферментів. Вищим тваринам холестерин необхідний для синтезу стероїдних і статевих гормонів, діяльності синапсів головного мозку, вироблення вітаміну D та синтезу жовчних кислот. При його вмісті в їжі більше 2 % синтез ендogenous холестерину в печінці та інших тканинах знижується за механізмом зворотного зв'язку, впливаючи на відповідні рецептори гепатоцитів. Вільний холестерин проникає в клітинні мембрани й утворює ефіри з жирними кислотами, які входять до складу фосфоліпідів. Саме утворення цього резервного компартменту холестерину, як і дефіцит есенціальних фосфоліпідів, призводить до зниження в'язкості і плинності, «старіння», мембран і корелює з вираженістю атеросклерозу. Таким чином, боротьба з циркуляцією вільного холестерину для людини є еволюційним завданням, яке здоровий і молодий організм вирішує шляхом його етерифікації, включення в ЛПНЩ і транспортування в печінку для утилізації.

У нормі вміст ендogenous ліпідів, і насамперед холестерину, визначається потребами організму і тонко регулюється. Наприклад, інтенсивне та обмежене в часі емоційне навантаження призводить до закономірної активації ліполізу і

зростання концентрації жирних кислот, збільшення синтезу холестерину, фосфоліпідів, стероїдів та жовчних кислот з відповідним збільшенням в крові вмісту ЛПДНЩ, ЛПНЩ і ЛПВЩ. Після закінчення навантаження надлишкові ліпіди утилізуються або виводяться з організму. Цей процес призводить до стійкої гіперліпідемії тільки в тому випадку, якщо: 1) внаслідок хронічного стресу або вікової інволюції активація симпатичної нервової системи і потреба в збільшенні вмісту холестерину стає постійною; 2) порушується механізм виведення надлишків холестерину.

Тривала симпатична активація також формує харчову поведінку, спрямовану на вживання продуктів з високим вмістом жирів, що й призводить до ожиріння, атерогенної дисліпідемії і ЖХП навіть тоді, коли надходження ліпідів і холестерину з їжею вкрай обмежене. Такий механізм формування ЖХП має місце при нервовій анорексії та екстремальному голодуванні. Аналогічні метаболічні зрушення викликають куріння, зловживання кавою, відсутність фізичного навантаження, вживання м'якої води, позбавленої кальцію і магнію, а також прийом їжі з великими перервами і в великих кількостях. Усі ці шкідливі фактори, так чи інакше, асоційовані з активацією симпатичної нервової системи, яка виступає основним тригером атеросклерозу та інсулінорезистентності [2].

Сьогодні доведено, що «слабкою» і генетично детермінованою ланкою в ланцюзі мобілізації холестерину з плазми при активації симпатичної нервової системи або старінні є недостатня активність тканинних рецепторів печінки до циркулюючих ЛПНЩ і ЛППЩ. Захоплення циркулюючих ЛПНЩ тканинами, і насамперед печінкою, відбувається шляхом їх зв'язування з ЛПНЩ-рецепторами, що містяться на поверхні синусоїдальної мембрани гепатоцитів. Принципове значення кількості і функціонування ЛПНЩ-рецепторів для утилізації надлишків холестерину було вперше показано M.S. Brown і J.L. Goldstein, які за дослідження в сфері регуляції метаболізму холестерину в 1985 р. отримали Нобелівську премію (рис. 2).

При генетично детермінованому дефекті, ожирінні і частому вживанні тваринних жирів ЛПНЩ-рецептори блокуються надлишком ліпідів та їх кількість зменшується за механізмом зворотного зв'язку.

Відомо, що інсулін є активатором фосфатази, яка шляхом дефосфорилування кінази та ГМГ-КоА-редуктази, ключового ферменту кінцевого етапу синтезу холестерину, активує останню (рис. 3).

Вторинна гіперінсулінемія при МС, стимулюючи синтез ендогенного холестерину в печінці, виступає одним з основних рушійних механізмів атерогенної дисліпідемії. Тому терапія статинами, які інгібують фермент ГМГ-КоА-редуктазу, залишається сьогодні найбільш ефективним методом зниження рівня ЛПНЩ і є «золотим стандартом» лікування атерогенної дисліпідемії. Її ефективність у зниженні холестерину та позитивний вплив на кінцеві точки серцево-судинних подій доведені великою кількістю рандомізованих досліджень [2, 44]. Терапія статинами показана всім хворим з високим фатальним ризиком за шкалою SCORE та рівнями ЛПНЩ > 2,5 ммоль/л для ризику > 5 %, а при рівнях ЛПНЩ > 3,0 для ризику < 5 % [5]. Однак терапія статинами практично не впливає на рівень ЛПДНЩ і ТГ і, крім того, в 5–10 % випадків супроводжується розвитком диспепсії та мінущими порушеннями печінкових проб, а в 0,5 % випадків — міопатією і розвитком рабдоміолізу, ризик яких зростає при призначенні в комбінаціях з фібратами і нікотинатами. Пацієнти з ЖХП, які отримують статини, також мають підвищений ризик несприятливої лікарської взаємодії при одночасному застосуванні аміодарону, клопідогрелю, глюкокортикоїдів та інших широко вживаних лікарських засобів, які метаболізуються в печінці оксидазами CYP3A4 і CYP2C9 [6].

Відносно недавно в медичній практиці з'явилися препарати, що зменшують абсорбцію холестерину з тонкої кишки, зокрема езетиміб. Препарат блокує білок-транспортер холестерину з поверхні слизової оболонки тонкої кишки в ентероцит [18, 19, 41, 42]. У рандомізованих дослідженнях було показано, що призначення езетимібу одночасно із статинами є більш ефективним щодо зниження ризику коронарної смерті і смерті від усіх причин, ніж монотерапія статинами [41]. Крім того, призначення такої комбінації дозволяє зменшити дози статинів, що покращує загальний профіль безпеки лікування гіперхолестеринемії. Препарат також має низький потенціал несприятливої лікарської взаємодії з фібратами, дігоксином, варфарином та пероральними контрацептивами. Дослідження, в яких вивчається вплив езетимібу на загальну смертність і канцерогенез, ще тривають. На сьогодні єдиною істотною перешкодою до тривалої терапії езетимібом є вартість лікування.

Після захоплення циркулюючих ЛПНЩ вони транспортуються в лізосоми гепатоцитів, де з ефірів утворюється вільний холестерин, який використовується для синтезу жовчних кислот, стероїдних гормонів і нейтральних стероїдів або секретується в жовч. У людини екскреція в жовч

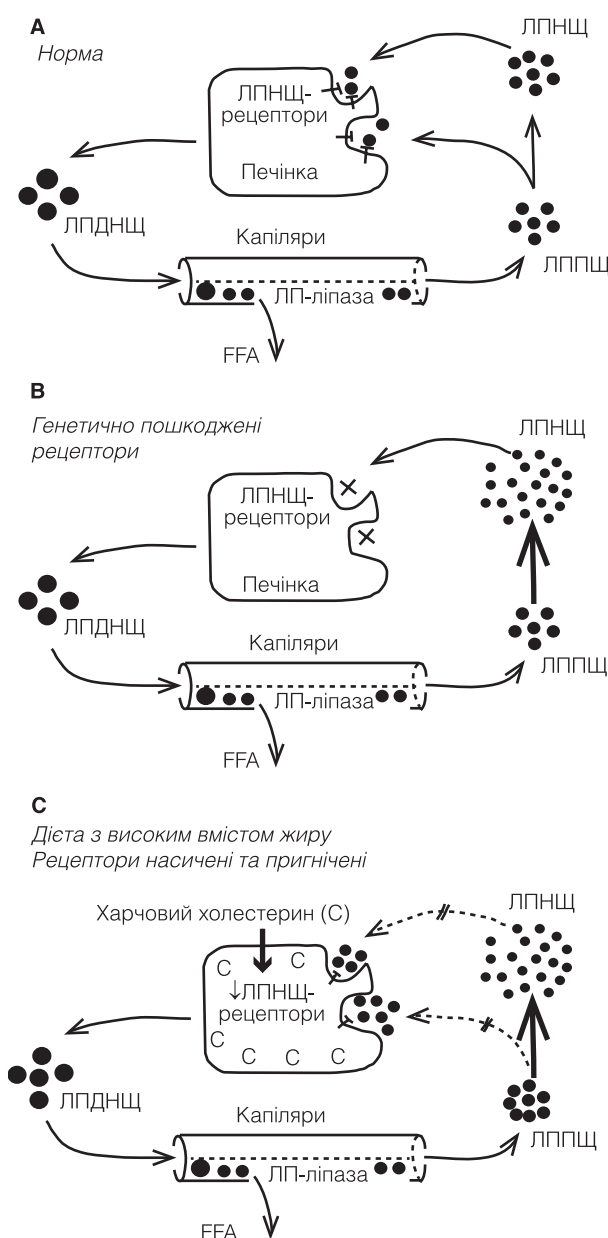


Рис. 2. Обмін ліпопротеїдів в нормі (А), при спадковій рецепторній дефіцитності (В) та в умовах дієти, збагаченої ліпідами (С)

Вовк Е.И. Жировая болезнь печени в практике терапевта: место в сосудистом континууме. Лечащий врач.— 2009.— Вып. 08/09.

є основним фізіологічним способом виведення надлишків холестерину (рис. 4).

У жовчі міститься близько 82 % води, 12 % мінеральних солей жовчних кислот, 4 % лецитину та інших фосfolіпідів і близько 1 % холестерину. За добу у людини утворюється 0,5–1,0 л жовчі. При її відносно постійному дебіті з організму людини в нормі виводиться близько 1 г продуктів метаболізму холестерину за добу. Половина цієї кількості виводиться з калом після перетворення в жовчні кислоти, а частина, що залишилась, являє собою нейтральні стероїди.

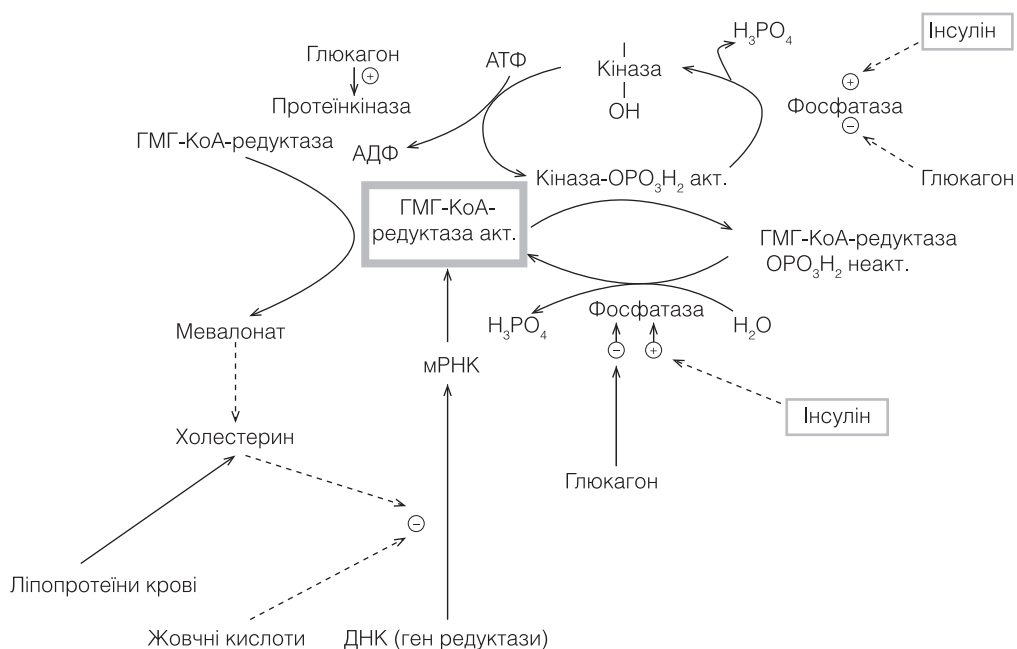


Рис. 3. Схема синтезу холестерину

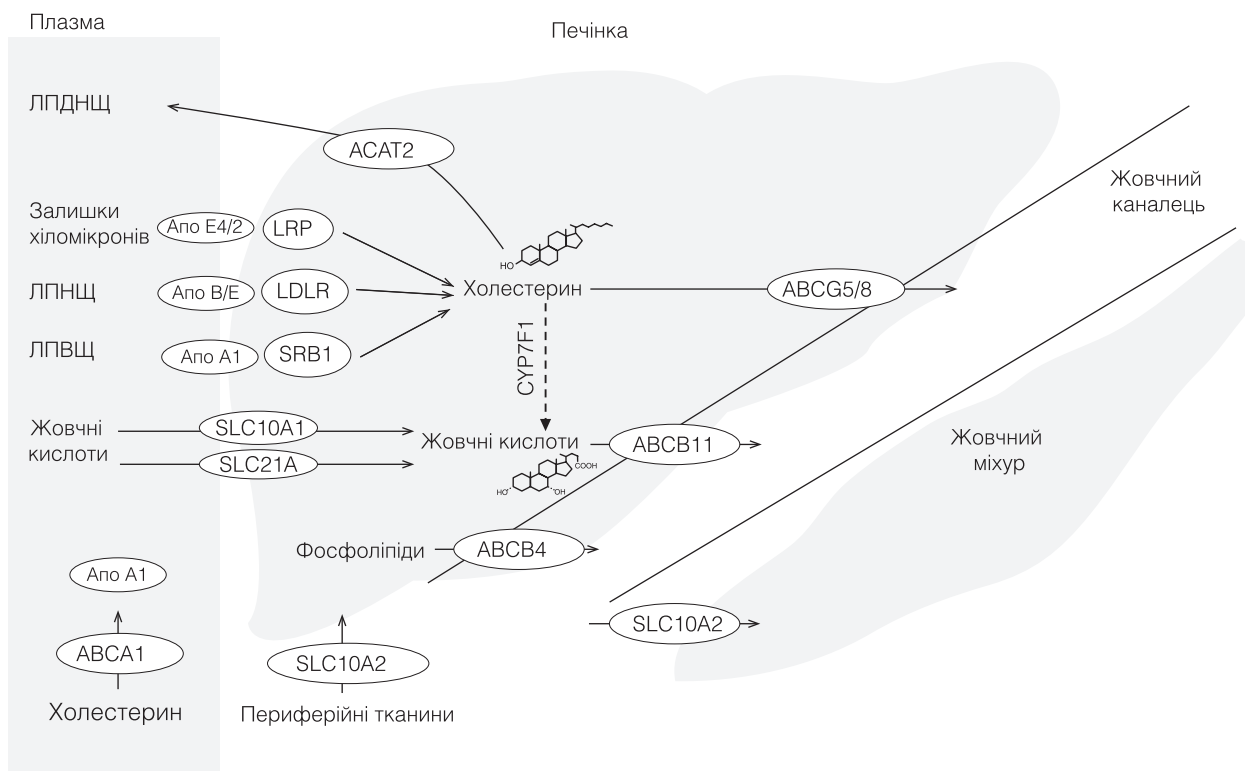


Рис. 4. Схема обміну холестерину

Примітка. ABCA1 — транспортер холестерину з тонкої кишки до apoA; SRB1 — тканинний рецептор до ЛПВЩ; LDLR — тканинний рецептор до ЛПНЩ; LRP — протеїн тканинного рецептора до ЛПНЩ; ABCG5/8 — транспортер холестерину через каналікулярну мембрану; ABCB11 — транспортер жовчних кислот через каналікулярну мембрану; ABCB4 — фосфоліпід фліпаза (протеїн множинної лікарської стійкості); SLC21A — транспортер жовчних кислот через синусоїдальну мембрану (транспортер органічних аніонів); SLC10A1 — натрій-залежний транспортер таурохелату через синусоїдальну мембрану; SLC10A2 — натрій-залежний транспортер жовчних кислот в ентероцити і холангіоцити.

Marschall H.-U., Einarsson C. Gallstone disease // J. Int. Med.— 2007.— N 261.— P. 531.

Екскреція холестерину з гепатоциту в жовчні каналці відбувається за допомогою спеціального насосу ABCG5/8 [31].

Оскільки холестерин не розчиняється у воді, його утримання в рідкій фракції жовчі прямо залежить від концентрації емульгуючих його жовчних кислот і фосфатидилхоліну, який забезпечує розчинність холестерину шляхом утворення міцел. При нестачі жовчних кислот утворюються більші часточки — везикули, що складаються з лецитину і холестерину. При нестачі фосфатидилхоліну відбувається кристалізація холестерину і утворення жовчних каменів.

Секреція в жовч холестерину, жовчних кислот, фосфатидилхоліну і води є взаємозалежним складним процесом, який може порушуватися при ураженні холангіоцитів, лікарському або інфекційному холестазі, а також при дефіциті фосфатидилхоліну, який розвивається при хронічній алкогольній інтоксикації. У цьому випадку його дефіцит можна компенсувати прийомом есенціальних фосфоліпідів [27].

При ЖХП, особливо в літньому віці, жовч завжди перенасичується холестерином: збільшення маси жиру на 1 кг призводить до приросту добової екскреції холестерину приблизно на 20 мг. Вважають, що збільшенню літогенності жовчі сприяють і два додаткових фактори: 1) недостатня секреція фосфатидилхоліну, внаслідок чого утворюються дефектні перенасичені холестерином везикули, з яких легко утворюються його кристали; 2) порушення синтезу первинних жовчних кислот та зміна пропорції первинних/вторинних жовчних кислот у бік збільшення пулу дезоксихолієвої кислоти. Насправді чинників, здатних збільшити літогенність жовчі, значно більше. Але так чи інакше, в Європі частота ЖКХ у хворих із серцево-судинними патологіями в 1,5 рази перевищує частоту ЖКХ у загальній популяції [45]. З іншого боку, у хворих на ЖКХ частіше, ніж у популяції, виявляють клінічно значущі дисліпідемію й атеросклероз магістральних артерій та аорти [4]. У жінок ЖКХ зустрічається частіше, ніж у чоловіків, однак у жінок із ЖКХ майже вдвічі частіше реєструють ІХС [8].

Уздовж усього кишечника реабсорбується близько 98 % жовчних кислот, близько 50 % екскретованого в жовч і до 90 % екзогенного холестерину. Решта холестерину під дією мікрофлори товстої кишки перетворюється на стероли або виводиться з калом, оскільки перебуває в зв'язаному стані з погано розчинними жовчними кислотами, наприклад літохоловою. Кишково-печінкова рециркуляція солей жовчних кислот протікає настільки ефективно, що добова втрата

жовчних кислот з калом становить не більше 0,5–1,0 г, які знову ресинтезуються з холестерином, і цей шлях його утилізації також є істотним [31]. Втрати первинних жовчних кислот (холієвої та хенодезоксихолієвої) постійно відновлюються в ендоплазматичному ретикулумі гепатоцита шляхом утворення з холестерину, а після кон'югації з гліцином або таурином активно секретуються в жовчні каналці.

Вторинні жовчні кислоти — дезоксихолева та літохалева утворюються з первинних під дією бактерій у товстій кишці і також реабсорбуються. Синтез жовчних кислот регулюється за механізмом зворотного зв'язку за участю специфічного ядерного рецептора FXR (Farnesoid X Receptor), який за цим же механізмом регулює активність 7- α -гідроксилази (CYP7A1) — одного з ключових ферментів синтезу холестерину. Цей механізм запобігає накопиченню токсичних жовчних кислот у гепатоцитах і плазмі. Встановлено, що висока реабсорбція жовчних кислот з кишечника, яка виникає після прийому жирної їжі, призводить до зменшення синтезу жовчі і накопиченню в гепатоцитах ЛПНЩ, при одночасному зменшенні вмісту ТГ і ЛПВЩ. І навпаки, зменшення всмоктування жовчних кислот (наприклад, при голодуванні) посилює їх синтез, зменшує вміст ЛПНЩ і збільшує вміст ЛПВЩ, ЛПДНЩ і ТГ в печінці [25].

Зменшення реабсорбції жовчних кислот призводить до такого ж зменшення вмісту ЛПНЩ, який досягається призначенням статинів. Уперше це було встановлено у хворих із синдромом мальабсорбції та порушенням функції тонкого кишечника після операцій видалення клубової кишки. Тому у 80-х роках у клінічну практику вперше увійшли секвестранти жовчних кислот (холестирамін). Ці препарати здатні на 40 % зменшити всмоктування жовчних кислот і на 15–26 % знижувати рівень ЛПНЩ [26]. На жаль, широке застосування цих препаратів обмежене низкою небажаних побічних ефектів, серед яких лідирують тяжкі запори, дефіцит жиророзчинних вітамінів, що призводить до остеопорозу і трофічних порушень шкіри. Це, в свою чергу, спричиняє низьку комплаєнтність хворих. Проте, важливіше інше: секвестранти не зменшують, а збільшують гіпертригліцеридемію при ЖХП [26], що суттєво погіршує прогноз у хворих на МС.

Кишково-печінкову циркуляцію можна різко обмежити й хірургічним способом, виключивши травлення в клубовій кишці — місці переважної реабсорбції жовчних кислот. У сучасній практиці цей метод витісняє застосування секвестрантів і стає все більш популярним у пацієнтів із ЖХП і морбідним ожирінням, які звертаються до баро-

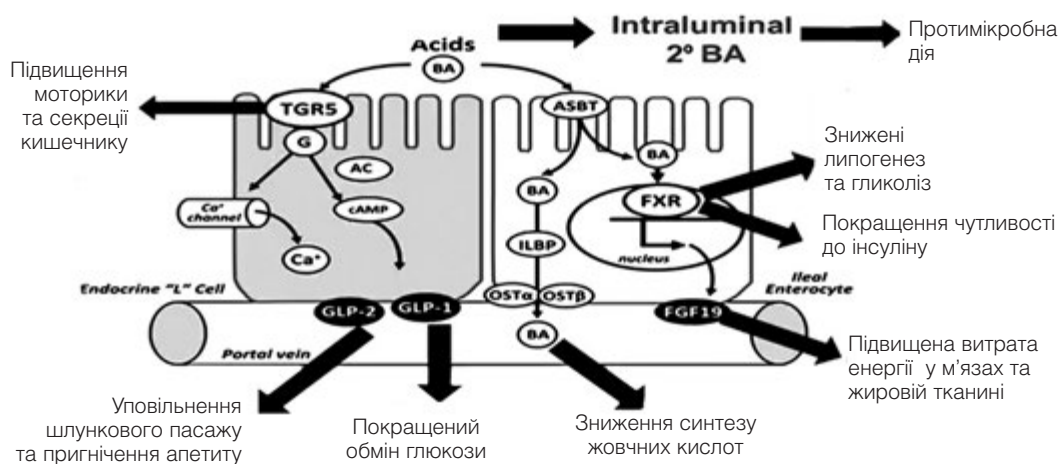


Рис. 5. Регулюючі ефекти жовчних кислот

метричної хірургії з метою зменшення ваги. Однак, як і терапія секвестрантами, виключення з травлення клубової кишки призводить до 18–28 % збільшення вмісту ТГ і ЛПДНЩ у печінці і плазмі крові [26].

Подальше вивчення біологічних ефектів жовчних кислот дозволило більш глибоко вивчити їх роль у механізмах формування метаболічних порушень та регуляції травлення. Особливо важливим є розкриття молекулярних механізмів взаємодії цих кислот з рецепторними полями кишечника та печінки (рис. 5).

Так, активація жовчними кислотами TGR5-рецепторів L-клітин ендокринної системи кишечника через ланцюг внутрішньоклітинних вторинних месенджерів посилює моторно-секреторну функцію кишечника, уповільнює звільнення шлунка від їжі та пригнічує відчуття голоду. Це чинить сприятливий вплив на глікемічний профіль і відкриває додаткові можливості для корекції метаболічних порушень при поліморбідному МС.

При активації жовчними кислотами FXR гепатоцитів відбувається аналогічне дії фібратів зниження тригліцеридемії внаслідок одночасного включення декількох механізмів утилізації ТГ: 1) збільшення кількості PPAR (ядерних рецепторів-проліфераторів пероксисом) гепатоцитів; 2) збільшення кількості тканинних рецепторів до ЛПДНЩ; 3) зростання активності ліпопротеїдліпази плазми [16, 26, 28]. В усіх дослідженнях терапія великими дозами холієвої та хенодезоксихолієвої кислоти виявилась ефективною щодо зменшення ТГ у плазмі, але супроводжувалась гепатотоксичністю і була заборонена до застосування в клінічній практиці. При цьому єдиною жовчною кислотою, використання якої

у великих дозах було ефективним і безпечним, виявилась урсодезоксихолева кислота (УДХК) — третинна холанова кислота, яка утворюється в кишечнику під дією бактеріальних ферментів із 7-кето-літохолевої кислоти [28].

Сьогодні доведено важливу роль FXR у регуляції багатьох локальних і системних процесів в організмі. Зокрема, було показано (див. рис. 5), що активація цих ядерних рецепторів ентероциту при з'єднанні жовчних кислот з мембранними ASBT-рецепторами викликає пригнічення гліколізу та ліпогенезу в печінці, покращує чутливість периферичних тканин до інсуліну, зменшує активність запальних процесів та підвищує енергетичні витрати шляхом стимуляції β-окислення ліпідів у м'язовій тканині. Однак активація жовчними кислотами FXR викликає пригнічення їх утворення в печінці, і єдиною поки що дозволеною до використання в медичній практиці жовчною кислотою, в якій цей ефект був відсутнім, також виявилась УДХК [16, 28].

Спочатку УДХК увійшла в клінічну практику як засіб для розчинення жовчних каменів. Було встановлено, що вона збільшує розчинність холестерину шляхом утворення в жовчі багатшарової рідинно-кристалічної фази. Вважається, що при задовільній скорочувальній функції жовчного міхура і розмірах конкрементів до 20 мм лікування УДХК протягом 2 років у дозі 10–13 мг/кг/добу дозволяє досягти їх розчинення у 50–60 % хворих. Згодом була доведена ефективність і безпечність УДХК у лікуванні більшості захворювань гепатобіліарної системи, завдяки чому сьогодні вона розглядається як гепатопротектор з найбільш потужною доказовою базою. Але протягом останніх 15 років усе глибше вивчаються метаболічні ефекти УДХК

Таблиця 2. Статистично достовірне зниження співвідношення інтима-медіа у хворих на неалкогольну ЖХП після тривалого прийому УДХК (дослідження О. Coskun та співавт., 2015)

	До лікування (N = 30)	Після лікування (N = 30)	P
Індекс маси тіла (kg/m ²)	30,8 ± 4,7	30,5 ± 4,6	0,134
Обхват талії (cm)	106 ± 11,1	105,9 ± 11,6	0,854
НОМА	3,4 ± 1,9	2,8 ± 1,6	0,041
Аспартатамінотрансфераза (U/dl)	49 (37—66)	28,5 (24—31,5)	0,001
Аланін-амінотрансфераза (U/dl)	84 (59—118,5)	38 (26,5—48)	0,001
Гамма-глутамінтрансфераза (U/dl)	47 (32,5—65)	27,5 (22—36)	0,001
Лужна фосфатаза (U/dl)	80,5 (65,5—100)	88 (71,5—106,5)	0,234
Тригліцериди (mg/dl)	138,7 ± 46,7	129 ± 45,1	0,194
ЛПНЩ (mg/dl)	118,1 ± 20,3	113,9 ± 26,8	0,368
ЛПВЩ (mg/dl)	42,9 ± 7,1	45,5 ± 9,8	0,037
ЛПДНЩ (mg/dl)	26,9 ± 9,2	26,3 ± 8,5	0,696
Апо А1 (mg/dl)	127,6 ± 17,7	135,9 ± 22,2	0,026
Апо В (mg/dl)	102,50 ± 29,9	102,57 ± 25,05	0,986
Апо В/А1 ratio	0,81 ± 0,25	0,74 ± 0,22	0,078
Товщина комплексу інтима-медіа (mm)	0,559 ± 0,152	0,479 ± 0,121	0,001

[3, 7, 46]. Представлені результати досліджень висвітлюють відомі на сьогодні механізми гіполіпідемічної дії цього препарату. Тому не дивно, що останнім часом почали з'являтися роботи, які ілюструють вплив УДХК на морфологічну складову атеросклеротичного процесу. У низці досліджень було продемонстровано зменшення товщини судинної стінки при тривалому використанні УДХК у хворих з МС та ЖХП [10, 17, 36]. Показовим щодо цього є дослідження О. Coskun та співавт. (2015), які, окрім покращення біохімічних маркерів стану печінки, ліпідного профілю та індексу інсулінорезистентності (НОМА) внаслідок тривалого прийому УДХК, виявили ще й зменшення співвідношення інтима-медіа каротидної стінки у хворих на неалкогольну ЖХП (табл. 2).

Зважаючи на це, включення УДХК до комплексних схем лікування поліморбідних порушень при МС, особливо тих його варіантів, які поєднуються з ЖХП та ЖКХ, знаходить дедалі більше прихильників. Утім, УДХК вважається відносно слабким агоністом FXR, тому її використання як монотерапії дисліпопротеїдемії досить обмежене.

Певні сподівання на фармакологічну корекцію «ліпідного квартету» пов'язують з розробкою селективних стимуляторів FXR (AGN-34, guggulsterone) [16] та кон'югатів жирних і жовчних кислот (fatty acid bile acid conjugate — FАВАС). В експерименті на інбредних мишах, які отримували збагачену жирами ліпогенну дієту, призначення одного з перших представників FАВАС — арамхолу в дозі 25 мг/кг/добу (приблизно відповідає дозі УДХК 14 мг/кг/добу) протягом 2 міс привело до розчинення жовчних

каменів у всіх експериментальних тварин. Терапія не приводила до зміни ліпідного спектра жовчі, а збільшення солюбілізації холестерину відбувалося за рахунок збільшення вмісту в жовчі холанових кислот [28]. У цьому ж дослідженні були зафіксовані позитивні плейотропні ефекти арамхолу на перебіг печінкового стеатозу, обмін ліпоїдів і холестерину [24]. Проте багато механізмів впливу FАВАС і стимуляторів FXR на печінковий метаболізм ТГ і холестерину ще вимагають подальшого вивчення та поки не знайшли свого місця в клінічній практиці.

Ймовірно близьким механізмом дії володіють і природні негомологічні для людини вторинні і третинні жовчні кислоти з ведмежої, борсукової та бичачої жовчі, які історично застосовуються для розчинення жовчних каменів народною медициною. Проте доказових даних і рандомізованих досліджень щодо цих препаратів сьогодні не існує, тож така терапія досі залишається емпіричною [2].

Сьогодні триває пошук нових високоефективних засобів корекції метаболічних порушень. З'являються нові класи гіполіпідемічних засобів, таких як інгібітори пропротеїнконвертази субтилізин/кексин типу 9 (еволокумаб, алірокумаб, бокозікумаб), інгібітори білка — транспортера ефірів холестерину (СЕТР-інгібітори), нові омега-3 поліненасичені жирні кислоти. Проте, незважаючи на обнадійливі результати експериментальних досліджень, більшість з них ще перебувають на стадії випробовування, а широке застосування тих, що вже дозволені до використання, обмежене вартістю лікування. Таким чином, у розпорядженні сучасного лікаря є досить дієві лікарські засоби, здатні ефективно вплива-

ти на імунометаболічні зрушення, що виникають в організмі людини внаслідок зміни екологічного, психологічного та life-style континууму.

Підсумовуючи викладене, слід зауважити, що на шляху вирішення проблеми «хвороб цивілізації» стоїть лише воля людського суспільства, спрямована на відновлення здоров'я планетарної екосистеми шляхом переоцінки існуючих морально-етичних норм, раціоналізації використання природних ресурсів, впровадження екологічних форм енергозабезпечення та широкої пропаганди здорового способу життя. Лише так можна зберегти той безцінний дар, яким нагоро-

дила нас природа, — здоров'я. На жаль, цей процес тривалий, а існуюча соціальна нерівність не дозволяє сьогодні консолідувати зусилля в цьому напрямку. Нині лише в окремих розвинених країнах спостерігається тенденція до таких зрушень. Тому для боротьби з проявами основних форм «хвороб цивілізації» й надалі широко застосовуватиметься раціональна фармакотерапія, арсенал якої постійно поповнюється засобами, використання яких у медичній практиці має бути індивідуалізованим і ґрунтуватися виключно на засадах доказової медицини.

Конфлікту інтересів немає.

Список літератури

1. Агаджанян Н.А., Чижов А.Я., Ким Т.А. Болезни цивилизации // Экология человека.— 2003.— № 4.— С. 8—11.
2. Верткин А.Л., Зайратьянц О.В., Вовк Е.И. Окончательный диагноз.— М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.— 576 с.
3. Журавлева Л.В., Кривоносова Е.М. Применение урсодезоксихолевой кислоты в комплексном лечении метаболического синдрома // Лікарські засоби.— 2014.— № 4 (78)— С. 90—94.
4. Медведева В.Н., Курицина С.И., Медведев В.Н. Атеросклероз брюшной аорты и сонных артерий и его корреляция с содержанием липидов в сыворотке крови при желчно-каменной болезни // Кардиология.— 2003.— № 16 (6)— С. 41—55.
5. Перова Н.В. Новые Европейские рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклерозом. Кардиология.— 2004.— № 1.— С. 76—82.
6. Сычев Д.А. и соавт // Клиническая фармакогенетика.— М.: Гэотар, 2007.— 248 с.
7. Танченко О.А., Нарышкина С.В., Сивяков О.Н. Урсодезоксихолевая кислота в комплексном лечении больных с метаболическим синдромом // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.— 2012.— Т. 22.— № 1.— С. 82—86.
8. Шилов А.М., Лоранская И.Д., Михайлова А.Х., Тарасенко О.Ф. Влияние патологии желчевыводящих путей на риск развития ишемической болезни сердца // РМЖ.— 2008.— № 16 (25)— С. 1695—1698.
9. Angelico F., Burattin M., Alessandri C. et al. Drugs improving insulin resistance for non-alcoholic fatty liver disease and/or non-alcoholic steatohepatitis // Cochrane Database of Systematic Reviews.— 2007.— Is. 1. Art. N CD005166.
10. Banu D. Ozel Coskun, Sebnem GURSOY, Mehmet YUCESOY, Gulden BASKOL. Effects of ursodeoxycholic acid therapy on carotid intima media thickness, apolipoprotein A1, apolipoprotein B, and apolipoprotein B/A1 ratio in nonalcoholic steatohepatitis // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.— 2015.— Vol. 27 (2)— P. 142—149.
11. Betlejewski S. Social diseases, civilization diseases or lifestyle diseases? // Wiad Lek.— 2007.— Vol. 60 (9—10)— P. 489—492.
12. Braun S., Bitton-Worms K., LeRoith D. The Link between the Metabolic Syndrome and Cancer // Int. J. Biol. Sci.— 2011.— Vol. 7 (7)— P. 1003—1015.
13. Canner P.L., Furberg C.D., McGovern M.E. Benefits of niacin in patients with versus without the metabolic syndrome and healed myocardial infarction (from the Coronary DrugProject) // Am. J. Cardiol.— 2006.— Vol. 97.— P. 477—479.
14. Carrera-Bastos P., Fontes, O'Keefe J., Lindeberg S, Cordain L. The western diet and lifestyle and diseases of civilization // Res. Reports Clin. Cardiol.— 2011.— Vol. 2.— P. 15—35.
15. Clark J.M. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease in adults // J. Clin. Gastroenterol.— 2006.— Vol. 40 (Suppl. 1)— P. 5—10.
16. Claudel T., Staels B., Kuipers F. The Farnesoid X Receptor. A Molecular Link Between Bile Acid and Lipid and Glucose Metabolism // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.— 2005.— Vol. 25.— P. 2020—2030.
17. Coskun O., Yucesoy M, GURSOY S. et al. Effects of ursodeoxycholic acid therapy on carotid intima media thickness, apolipoprotein A1, apolipoprotein B, and apolipoprotein B/A1 ratio in nonalcoholic steatohepatitis // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.— 2015.— Vol. 27 (2)— P. 142—149.
18. Davis H.R.Jr., Compton D.S., Hoos L., Tetzloff G. Ezetimibe, a potent cholesterol absorption inhibitor, inhibits the development of atherosclerosis in ApoE knockout mice // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.— 2001.— Vol. 21.— P. 2032—2038.
19. Evozkaya Toth P.P., Davidson M.H. Cholesterol absorption blockade with ezetimibe // Curr. Drug Targets. Cardiovasc. Haematol. Disord.— 2005.— Vol. 5.— P. 455—462.
20. Farrell G.C., Larter C.Z. Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis // Hepatol.— 2006.— Vol. 43 (2 Suppl. 1)— P. S99—S112.
21. Frick M.H., Elo O., Haapa K. et al. Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middleaged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease // N. Engl. J. Med.— 1987.— Vol. 317.— P. 1237—1245.
22. Friis-Liby I., Aldenborg F., Jerlstad P. et al. High prevalence of metabolic complications in patients with non-alcoholic fatty liver disease // Scand. J. Gastroenterol.— 2004.— Vol. 39 (9)— P. 864—869.
23. Ganji S.H., Tavintharan S., Zhu D. et al. Niacin noncompetitively inhibits DGAT2 but not DGAT1 activity in HepG2 cells // J. Lipid. Res.— 2004.— Vol. 45.— P. 1835—1845.
24. Gilat T., Leikin-Frenkel A., Goldiner I. et al. Prevention of Diet-Induced Fatty Liver in Experimental animals By the Oral Administration of a Fatty Acid Bile Acid Conjugate (FABAC) // Hepatol.— 2003.— Vol. 38.— N 2.— P. 436—442.
25. Houten S.M., Watanabe M., Auwerx J. New EMBO Member's Review. Endocrine functions of bile acids // EMBO J.— 2006.— Vol. 25.— P. 1419—1425.
26. Insull W.Jr. Clinical utility of bile acid sequestrants in the treatment of dyslipidemia: a scientific review // South Med. J.— 2006.— Vol. 99.— P. 257.
27. Lieber C.S., Weiss D.G., Groszmann R. et al. Veterans Affairs Cooperative Study 391 Group. Veterans Affairs Cooperative Study of polyenylphosphatidylcholine in alcoholic liver disease // Alcohol. Clin. Exp. Res.— 2003.— Vol. 27 (11)— P. 1765—1772.
28. Lili Ding, Li Yanga Zhengtao Wang and Wendong Huang. Bile acid nuclear receptor FXR and digestive system diseases // Acta Pharm. Sin. B.— 2015.— Vol. 5 (2)— P. 135—144.
29. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // J. Hypertens.— 2007.— Vol. 25.— N 6.— P. 1105—1187.
30. Manninen V., Tenkanen L., Koskinen P. et al. Joint effects of serum triglyceride and LDL cholesterol and HDL cholesterol concentrations on coronary heart disease risk in the Helsinki Heart Study. Implications for treatment // Circulation.— 1992.— Vol. 85.— P. 37—45.

31. Marschall H.U., Einarsson C. Gallstone disease // *J. Int. Med.*— 2007.— Vol. 261.— P. 529—542.
32. McCormack P.L., Keating G.M. Prolonged-release nicotinic acid: a review of its use in the treatment of dyslipidaemia // *Drugs.*— 2005.— Vol. 65.— P. 2719—2740.
33. National Cholesterol Education Program. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III): final report // *NIH Publication.*— 2002.— N 2.— 49 p.
34. Neuschwander-Tetri B.A., Caldwell S.H. Nonalcoholic steatohepatitis: Summary of an AASLD Single Topic Conference // *Hepatology.*— 2003.— Vol. 37 (5).— P. 1202—1219.
35. Ong J.P., Elariny H., Collantes R. et al. Predictors of nonalcoholic steatohepatitis and advanced fibrosis in morbidly obese patients // *Obes. Surg.*— 2005.— Vol. 15 (3).— P. 310—315.
36. Ozturk K., Uygun Ah., Demirci H., Bagci S. Effect of ursodeoxycholic acid on atherosclerosis // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*— 2015.— Vol. 27 (7).— P. 865.
37. Paoletti R., Bolego Ch., Poli A., Cignarella A. Metabolic Syndrome, Inflammation and Atherosclerosis // *Vasc. Health Risk Manag.*— 2006.— Vol. 2 (2).— P. 145—152.
38. Pothiwala P., Sushil K. Jain, Yaturu S. Metabolic syndrome and cancer // *Metab. Syndr. Relat. Disord.*— 2009.— Vol. 7 (4).— P. 279—287.
39. Rubins H.B., Robins S.J., Collins D. et al. Diabetes, plasma insulin, and cardiovascular disease: subgroup analysis from the Department of Veterans Affairs high-density lipoprotein intervention trial (VA-HIT) // *Arch. Int. Med.*— 2002.— Vol. 162.— P. 2597—2604.
40. Rubins H.B., Robins S.J., Collins D. et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group // *N. Engl. J. Med.*— 1999.— Vol. 341.— P. 410—418.
41. Sudhop T.I., von Bergmann K. Inhibition of intestinal cholesterol absorption by ezetimibe in humans // *Circulation.*— 2002.— Vol. 106.— P. 1943—1948.
42. Tenenbaum A., Fisman E.Z., Motro M., Adler Y. Atherogenic dyslipidemia in metabolic syndrome and type 2 diabetes: therapeutic options beyond statins // *Cardiovasc. Diabetol.*— 2006.— Vol. 5.— P. 20.
43. The Coronary Drug Project Research Group: The Coronary Drug Project: Design, Methods, and Baseline Results // *Circulation.*— 1973.— Vol. 47.— P. 1—50.
44. The ILIB Lipid Handbook for Clinical Practice. Blood Lipids and Coronary Heart Disease.— Second Edition, New York, 2000.
45. Trijs C., Knipschild P., Brombacher P. Serum lipids and gallstones: a case-control study // *Gastroenterol.*— 1990.— Vol. 99 (3).— P. 843—849.
46. Troisi G., Crisciotti F., Gianturco V. The treatment with ursodeoxycholic acid in elderly patients affected by NAFLD and metabolic syndrome: a case-control study // *Clin. Ter.*— 2013.— Vol. 164 (3).— P. 203—207.
47. Vague J. Sexual Differentiation, a Factor Affecting the Forms of Obesity. *La Presse Médicale.*— 1947.— Vol. 30.— P. 339—340.
48. World health statistics 2016: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data, 2016.— 121 p.
49. Younossi Z.M., Gramlich T., Matteoni C.A. et al. Nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*— 2004.— Vol. 2 (3).— P. 262—265.
50. Yusuf S. Global Burden of Cardiovascular Diseases // *Circulation.*— 2001.— Vol. 104.— P. 2746—2753.

С.Г. Сова

Національний медичинський університет імені А.А. Богомольця, Київ

Болезни цивилизации: печень и полиморбидный метаболический континуум

В статье рассматривается роль печени в обмене липопротеидов и возможности коррекции его нарушений в рамках метаболического синдрома как наиболее типичного проявления полиморбидной патологии современной цивилизации.

Ключевые слова: метаболический синдром, дислипидемия, жировая болезнь печени, желчные кислоты.

S.G. Sova

O.O. Bogomoletz National Medical University, Kyiv

Diseases of civilization: liver and polymorphic metabolic continuum

The paper presents considerations of the role of liver in the lipoproteins' exchange and possibilities of correlation of its disturbances within metabolic syndrome as the most typical manifestation of polymorbid pathology of the modern civilization.

Key words: metabolic syndrome, dyslipidemia, fatty liver disease, bile acids. □

Звіт про роботу Експертної проблемної комісії «Терапія» МОЗ та НАМН України за перше півріччя 2018 року

За звітний період до Експертної проблемної комісії (ЕПК) надійшли матеріали щодо планування 2 докторських і 2 кандидатських дисертацій, затвердження 9 наукових повідомлень, 8 інформаційних листів і 2 методичних рекомендацій. Усього 23 роботи.

При аналізі надісланих матеріалів слід зазначити, що переважно всі роботи присвячено поєднаній патології внутрішніх органів і систем людини, що належить до двох спеціальностей клінічної медицини терапевтичного напрямку.

Розробки новітніх лікувально-профілактичних технологій торкалися матеріали 2 докторських і 2 кандидатських дисертацій. Розробці сучасних лікарських засобів не присвячено жодної роботи.

Найбільшу кількість робіт (9) отримано із ВДНЗУ «Буковинський державний медичний університет» МОЗ України (м. Чернівці). 8 робіт розглянуто із ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» МОЗ України (м. Полтава), 4 роботи надійшло із ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» МОЗ України і по 1 роботі надіслано з Харківського національного медичного університету МОЗ України і ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України» (м. Харків).

Не відповідали профілю ЕПК «Терапія» і паспорту спеціальності 14.01.02 – внутрішні хвороби матеріали щодо планування 1 докторської дисертації, видання, розповсюдження і впровадження 1 інформаційного листа та матеріали щодо включення у Перелік наукової продукції МОЗ України 1 наукового повідомлення. Надіслані роботи рекомендовано розглянути у відповідних профільних ЕПК «Ендокринологія», «Кардіологія та ревматологія» або «Геронтологія та геріатрія» і «Гастроентерологія».

При рецензуванні розглянутих робіт принципових зауважень і суттєвих недоліків не виявлено.

Позитивне рішення ЕПК здобули наступні праці:

1. *Матеріали щодо планування докторських дисертацій:*

– доцента кафедри клінічної фармакології та фармакотерапії ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» МОЗ України, к. мед. н. Н.В. Губіної на тему: «Хронічна хвороба нирок у хворих на ожиріння: механізми розвитку, шляхи профілактики» (науковий консультант – д. мед. н., проф. І.Г. Купновицька).

2. *Матеріали щодо планування кандидатських дисертацій:*

– асистента кафедри клінічної фармакології та фармакотерапії ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» МОЗ України Ю.І. Микули на тему: «Хронічна серцева недостатність ішемічного генезу у хворих на гіпотиреоз: патогенетичні особливості розвитку, перебігу, лікування і профілактика прогресування» (науковий керівник – д. мед. н., проф. І.Г. Купновицька);

– молодшого наукового співробітника відділу вивчення захворювань органів травлення та їх коморбідності з неінфекційними захворюваннями ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України» Н.І. Черелюк на тему: «Значення основних філотипів кишкової мікробіоти, циркулюючих високочутливих маркерів запалення та фіброзу печінки в ранній діагностиці неалкогольної жирової хвороби печінки на тлі ожиріння» (науковий керівник – д. мед. н., проф. Г.Д. Фадеєнко).

3. *Матеріали щодо доцільності залучення наукових повідомлень до Переліку наукової продукції МОЗ України, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я:*

– «Спосіб профілактики ранньої антрациклінової кардіотоксичності у хворих на гострі лейкемії із супутньою ішемічною хворобою серця» укладачів д. мед. н., проф. І.М. Скрипника; к. мед. н., доцента Г.С. Маслової, Т.В. Лиманець із ВДНЗУ «УМСА» (м. Полтава);

- «Спосіб оптимізації лікування неалкогольного стеатогепатиту у хворих на ішемічну хворобу серця» укладачів д. мед. н., проф. І.М. Скрипника, к. мед. н., доцента Г.С. Маслової, О.В. Щербак із ВДНЗУ «УМСА» МОЗ України (м. Полтава);
 - «Спосіб лікування неалкогольного стеатогепатиту за коморбідності з хронічною хворобою нирок II–II стадії» укладачів О.С. Хухліної, А.А. Антонів, О.Б. Кузьмінської із ВДНЗУ «Буковинський державний медичний університет» МОЗ України (м. Чернівці);
 - «Спосіб лікування неалкогольного стеатогепатиту за коморбідного перебігу із стабільною стенокардією напруги I–II функціонального класу» укладачів О.С. Хухліної, А.А. Антонів, О.Б. Кузьмінської із ВДНЗУ «Буковинський державний медичний університет» МОЗ України (м. Чернівці);
 - «Спосіб лікування хворих на хронічний панкреатит, коморбідний з остеоартрозом та ожирінням» укладачів О.С. Хухліної, А.А. Антонів, В.С. Смандича, І.В. Дудки, О.Є. Мандрик із ВДНЗУ «Буковинський державний медичний університет» МОЗ України (м. Чернівці);
 - «Спосіб лікування хворих на хронічний пієлонефрит із гіпероксалурією та коморбідним хронічним обструктивним захворюванням легень» укладачів О.С. Хухліної, К.В. Вілгорської, А.А. Антонів із ВДНЗУ «Буковинський державний медичний університет» МОЗ України (м. Чернівці).
- 4. Матеріали щодо доцільності видання, розповсюдження та впровадження інформаційних листів:**
- «Оптимізація лікування хворих з артеріальною гіпертензією на фоні ожиріння» укладачів В.А. Капустника, Б.О. Шелеста з кафедри внутрішніх і професійних хвороб Харківського національного медичного університету МОЗ України;
 - «Застосування гіпоксично-гіперкапічних тренувань для подолання проявів гіпервентиляційного синдрому в хворих на артеріальну гіпертензію» укладачів зав. кафедри медицини катастроф та військової медицини, д. мед. н., проф. В.А. Левченка; зав. кафедри внутрішньої медицини № 2, д. мед. н., проф. І.П. Вакалюка; викладача кафедри катастроф та військової медицини І.В. Зарівної із ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» МОЗ України;
 - «Спосіб діагностики синдрому запалення з аутоімунним компонентом у хворих на гострий інфаркт міокарда у поєднанні з хронічним панкреатитом» укладачів д. мед. н., проф. І.М. Скрипника; д. мед. н., проф. С.К. Кулішова та к. мед. н., асист. О.А. Шапошник; к. мед. н., доцент Т.І. Шевченко; к. мед. н., асист. І.П. Кудрі із ВДНЗУ «УМСА» МОЗ України (м. Полтава);
 - «Спосіб оптимізації комплексного лікування ентеропатії з переважанням діареї у хворих на цукровий діабет 2 типу» укладачів д. мед. н., проф. І.М. Скрипника; к. мед. н., доцента Г.С. Маслової; к. мед. н., доцента О.Ф. Гопка, Я.А. Мандрики із ВДНЗУ «УМСА» МОЗ України (м. Полтава);
 - «Спосіб оптимізації комплексного лікування ентеропатії з переважанням обстипації у хворих на цукровий діабет 2 типу» укладачів д. мед. н., проф. І.М. Скрипника; к. мед. н., доцента Г.С. Маслової, Я.А. Мандрики; к. мед. н. О.Д. Гавловського із ВДНЗУ «УМСА» МОЗ України (м. Полтава);
 - «Спосіб лікування хворих на неалкогольний стеатогепатит із коморбідним метаболічним синдромом» укладачів О.С. Хухліної, А.А. Антонів, О.Є. Мандрик із ВДНЗУ «Буковинський державний медичний університет» МОЗ України (м. Чернівці);
 - «Спосіб лікування хворих на неалкогольний стеатогепатит та цукровий діабет 2 типу» укладачів О.С. Хухліної, А.А. Антонів, О.Є. Мандрик, І.В. Дудки, Т.В. Дудки із ВДНЗУ «Буковинський державний медичний університет» МОЗ України (м. Чернівці).
- 5. Матеріали щодо доцільності видання, розповсюдження і впровадження методичних рекомендацій:**
- «Застосування комплексного лікування неалкогольної жирової хвороби печінки у хворих на гіпертонічну хворобу та ожиріння» укладачів О.С. Хухліної, О.Є. Мандрик, А.А. Антонів, В.Ю. Дрозд із ВДНЗУ «Буковинський державний медичний університет» МОЗ України (м. Чернівці);
 - «Неінвазивні методи діагностики макро- та мікроангіопатій при поєднаному перебігу гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу» укладачів Є.І. Шорікова, Д.В. Шорікової, Є.П. Ткач, І.Б. Горбатюк, В.С. Гайдичука із ВДНЗУ «Буковинський державний медичний університет» МОЗ України (м. Чернівці).

Нині на розгляді ЕПК «Терапія» не залишилось жодних матеріалів, усі надіслані роботи повністю розглянуто за звітний період.

*Підготував В.А. Чернишов,
секретар Експертної проблемної комісії «Терапія» МОЗ та НАМН України*

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. Обсяг резюме — одна друкована сторінка.

Інші статті (клінічні спостереження, лекції, огляди, статті з історії медицини тощо) можуть оформлятися інакше.

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 англomовного 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: journals@vitapol.com.ua