№ 3—4 // 2018

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

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

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

Антиоксидантна активність при хронічному обструктивному захворюванні легень та ішемічній хворобі серця

Роль інгібітора міграції макрофагів у патогенезі гострого інфаркту міокарда

Ентеротоксичність ацетилсаліцилової кислоти

UKRAINIAN THERAPEUTICAL JOURNAL
FOUNDED IN 1998

УТЖ
UTJ

ВІТ-А-ПОЛ
видавнича група

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

ГОЛОВНІ ПОДІЇ У ГАЛУЗІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

10 РОКІВ iMF РАЗОМ

X ЮВІЛЕЙНИЙ МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

ІННОВАЦІЇ В МЕДИЦИНІ – ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ

VIII МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС

ВПРОВАДЖЕННЯ СУЧАСНИХ ДОСЯГНЕНЬ МЕДИЧНОЇ НАУКИ У ПРАКТИКУ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

IV МІЖНАРОДНИЙ ФОРУМ МЕНЕДЖМЕНТ В ОХОРОНІ ЗДОРОВ'Я

НСМ

За підтримки:
Президента України
Кабінету Міністрів України

Офіційна підтримка:
Міністерства охорони здоров'я України
Київської міської державної адміністрації

Генеральний партнер:
Canon

Під патронатом:
Комітету Верховної Ради України з питань охорони здоров'я
Національна академія медичних наук України

Організатори:
НМАПО імені П. Л. Шупика
Компанія LMT

17–19 квітня 2019 року

КРАЇН	35	65	НАУКОВИХ ЗАХОДІВ
ЕКСПОНЕНТІВ	400	800	ДОПОВІДАЧІВ
ВІДВІДУВАЧІВ	15000	100	ЛІКАРСЬКИХ СПЕЦІАЛЬНОСТЕЙ

УВАГА! НОВЕ МІСЦЕ ПРОВЕДЕННЯ ФОРУМУ

Міжнародний Виставковий Центр
м. Київ, Броварський пр-т, 15
станція метро «Лівобережна»

MEDICAEXPO Міжнародна виставка охорони здоров'я

PHARMAEXPO Міжнародна фармацевтична виставка

- Весь спектр обладнання, техніки, інструментарію для медицини, новинки фармацевтичних препаратів від світових та вітчизняних виробників
- Науково-практичні заходи
- Школи та майстер-класи на діючому обладнанні

З питань участі у виставках:
+380 (44) 206-10-16
med@lmt.kiev.ua

З питань участі у Конгресі:
+380 (44) 206-10-99
info@medforum.in.ua

WWW.MEDFORUM.IN.UA

WWW.HCM.IN.UA

№ 3–4 // 2018

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

DOI: 10.30978/UTJ

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

УКРАЇНСЬКИЙ ТЕРАПЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

ЗАСНОВАНИЙ У 1998 РОЦІ

Рецензоване науково-практичне спеціалізоване видання терапевтів і сімейних лікарів

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»

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

ПП «ІНПОЛ ЛТМ»
Київ // 2018

УКРАЇНСЬКИЙ ТЕРАПЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

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 № 8 від 30.10.2018 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 8.11.2018 р.
Ум. друк. арк. 11,62
Формат 60×84/8. Папір офсет.
Друк офсет. Замовлення № 3-4-18Т
Тираж 1000 прим.

Адреса редакції та видавця
01030, м. Київ,
вул. М. Коцюбинського, 8а

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

E-mail: vitapol3@gmail.com

Передплатний індекс 21931

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

ЗМІСТ

CONTENTS

ЮВІЛЕЇ

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

JUBILEE

ORIGINAL RESEARCHES

ОГЛЯДИ

REVIEWS

З'ЇЗДИ, КОНГРЕСИ, КОНФЕРЕНЦІЇ

MEETINGS, CONGRESSES, CONFERENCES

ДО ВІДОМА АВТОРІВ

FOR AUTHORS

УДК 615:378(092)

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

До 80-річчя Василя Миколайовича Василюка

Василь Миколайович Василюк, доктор медичних наук, професор кафедри внутрішньої медицини № 1 Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського належить до плеяди відомих науковців України.

В.М. Василюк народився у 1938 р. на Тернопільщині. Середню школу закінчив у 1955 р. Наполегливість та цілеспрямованість, любов до людей, допитливий розум, доброта і чуйність — саме ці риси його характеру вплинули на вибір майбутньої професії. У 1955 р. він став студентом лікувального факультету Чернівецького державного медичного інституту (нині — Буковинський державний медичний університет), який закінчив у 1961 р. Працював головним лікарем дільничної лікарні Борщівського району і за сумісництвом — терапевтом. Та згодом доля повернула його до alma mater. У 1965—1967 рр. Василь Миколайович — клінічний ординатор кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб, пізніше (1968—1970) — асистент кафедри факультетської терапії лікувального факультету Киргизького державного медичного інституту. З вересня 1970 р. — асистент кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Тернопільського державного медичного інституту, з 1993 р. — доцент кафедри шпитальної терапії, з 1998 р. — професор цієї кафедри. З 2005 р. працює на посаді професора кафедри внутрішньої медицини № 1. Його вчителями були академіки АМН СРСР В.Х. Василенко, Д.Д. Зербіно, Л.Т. Мала, Л.А. Пиріг, В.П. Казначєєв, С.М. Міррахімов, професори О.І. Самсон, Г.Т. Писько, А.О. Гребенєв.

Основним напрямом наукової роботи Василя Миколайовича завжди були експериментальна і клінічна гастроентерологія та фармакотерапія. Результати досліджень відображено в кандидатській дисертації на тему «Активність деяких цитоплазматичних ферментів (холінестерази, моноамінооксидази, гістамінази) у хворих на виразкову хворобу та хронічний гастрит» (1969) і докторській дисертації на тему «Обґрунтування раціональних способів лікування хворих на виразкову хворобу та хронічний гастродуоденіт» (1990).

Велику увагу професор В.М. Василюк приділяє впровадженню нових та вдосконаленню відомих методів дослідження (імунологічні, ультраструктурні, гістоавторадіографія, моделювання ушкоджень слизової оболонки шлунка). Він також досліджував деякі питання пульмонології та клінічної фармакології.

В.М. Василюк — автор і співавтор понад 200 наукових публікацій, зокрема двох навчальних підручників, трьох навчальних методич-

них рекомендацій, трьох авторських свідоцтв, 10 патентів на винаходи. Разом зі своїм вчителем, членом-кореспондентом академії технологічних наук України Г.Т. Письком Василь Миколайович розробив проект тимчасової фармакопейної статті, яка затверджена Фармакопейним комітетом Держкоммедбіопрому України, на вітчизняний лікарський препарат «Етоній» (таблетки). Розроблено технічний і технологічний регламент для його промислового виробництва.

Василь Миколайович — член Українського лікарського товариства, Тернопільського обласного товариства терапевтів. Багатогранна та плідна праця ювіляра була відзначена медалями «Ветеран праці», «За освоєння цілинних земель» (1966) та грамотами. В його особі чудово поєднується талант клініциста, плідного науковця, мудрого педагога. Він користується повагою та любов'ю студентів, учнів, співробітників та пацієнтів.

Щиро вітаємо Василя Миколайовича з ювілеєм, зичимо міцного здоров'я, довгих і щасливих років життя, творчого натхнення, оптимізму, благополуччя та всіх земних благ. З роси і води Вам, шановний ювіляре!

Колектив кафедри внутрішньої медицини
Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського

УДК 616-002.78+616.72-008.9:547.857]-07-092

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

Особенности пуринового метаболизма при разных формах подагрического артрита и нефропатии

О.В. Синяченко, М.В. Ермолаева, Д.М. Федоров, В.В. Пилипенко

Донецкий национальный медицинский университет, Лиман

Цель работы — оценить в процессе комплексного исследования параметры пуринового метаболизма при разных вариантах суставного и почечного синдромов у больных подагрой.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 105 больных первичной подагрой, среди которых были 92% мужчин и 8% женщин в возрасте от 26 до 76 лет (в среднем 51 год), причем женщины были на 8 лет старше. Средняя продолжительность заболевания составила 12 лет. Первым признаком подагры у 91% больных был суставной криз, в остальных случаях — почечная колика. Соотношение частоты интермиттирующей и хронической форм артрита составило 2 : 1, латентный тип нефропатии имел место в 66% наблюдений, уролитиазный — в 34%, при этом соотношение I, II, III и IV стадий хронической болезни почек было 4 : 2 : 1 : 1. Изучали содержание факторов пуринового метаболизма (уровней мочевой кислоты в крови и моче — AUb и AUu, только в сыворотке концентраций оксипуринола — OP, аденина — Ad, гуанина — Gu, ксантина — Xa, гипоксантина — HXa, активности ксантиноксидазы — XO, ксантиндезаминазы — XD, аденозиндезаминазы — AD и 5-нуклеотидазы — 5N, показателей молибдена — Mo и свинца — Pb). Подсчитывали почечные клиренсовые тесты (Cau, Cop, Cau/Cop). Использовали спектрофотометр СФ46 (Россия), биоанализатор Olympus-AU 640 (Япония) и атомно-абсорбционный спектрометр с электрографитовым атомизатором SolAAr-Mk2-MOZe (Великобритания). Больные были обследованы вне обострения артрита.

Результаты и обсуждение. При подагре показатели AUb составили (514,6 ± 13,65) мкмоль/л, AUu — (5,0 ± 0,23) мкмоль/л, Cau — (6,8 ± 0,32) мл/мин, OP — (105,9 ± ± 6,62) мкмоль/л, Cop — (16,9 ± 0,62) мл/мин, Ad — (136,8 ± 3,66) единиц экстинции (е.э.), Gu — (183,7 ± 4,45) е.э., Xa — (148,2 ± 2,72) е.э., HXa — (7,1 ± 0,41) е.э., XO — (7,1 ± 0,41) нмоль/мл · мин, XD — (7,7 ± 0,45) нмоль/мл · мин, AD — (14,9 ± ± 2,04) нмоль/мл · мин, 5N — (6,0 ± 0,10) нмоль/мл · мин, Mo — (1,6 ± 0,08) мкг/л, Pb — (63,4 ± 2,77) мкг/л. Соотношение Cau к величине скорости клубочковой фильтрации было равным (9,7 ± 0,74) %, а Cau/Cop — (53,3 ± 4,94) %.

По сравнению с контрольной группой условно здоровых людей установлено достоверное увеличение показателей AUb на 90%, OP в 10,7 раза, XO в 2,0 раза, AD в 9,3 раза и Pb на 59% при уменьшении параметров Cau на 72% и Cop на 15%, что констатировано соответственно в 100, 93, 38, 98, 53, 100 и 59% наблюдений. Интегральные изменения показателей усиливаются с возрастанием длительности заболевания, связаны с полом больных (у мужчин выше уровни уремии и уремии), зависят от формы суставного и почечного синдромов, наличия периферических и костных тофусов, стадии хронической болезни почек, определяют костно-деструктивные артикулярные, структурные почечные поражения и характер мочевого синдрома, при этом прогнознегативными признаками в отношении тяжести костнодеструктивных изменений при подагрическом артрите являются параметры в крови пуриновых оснований — Ad > 175 е.э., Gu > 230 е.э., Xa > 175 е.э., HXa > 200 е.э., а показатели в крови Pb > 90 мкг/л рекомендуется учитывать для прогнозирования снижения функции почек.

Выводы. У больных подагрой разные составляющие пуринового метаболизма участвуют в патогенетических построениях суставного и почечного синдромов, а высокие параметры пуриновых оснований и уровня плюмбемии обладают прогностической значимостью.

Ключевые слова:
подагра, артрит, нефропатия, течение, патогенез, пуриновый метаболизм.

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Синяченко Олег Володимирович
проф., чл.-кор. НАМН України, зав. кафедри внутрішньої медицини № 1

84404, м. Лиман,
вул. Привокзальна, 27
Тел. (050) 471-47-58
E-mail: synyachenko@ukr.net

Стаття надійшла до редакції
31 серпня 2018 р.

Подагра является системным воспалительным заболеванием, развивающимся вследствие отложения в суставах, почках и других органах солей мононатриевого урата у лиц с гиперурикемией, обусловленной нарушениями пуринового метаболизма [3, 11, 14]. Подагра относится к наиболее частым ревматическим болезням и занимает по частоте лидирующие позиции среди артритов у мужчин [1, 9], причем, распространенность ее повсеместно возрастает [5, 10], достигая на данный момент в популяции 6% и более [8]. Высказывается мнение о существовании некой новой «эпидемии» подагры в XXI ст. [6], которая наносит большой медико-социальный и экономический урон государствам в связи с частой временной и стойкой нетрудоспособностью больных [16].

Как известно, подагра, помимо гиперурикемии и гиперурикурии, протекает с гиперплюмбемией [7, 17], высокой активностью в крови ксантиноксидазы и ксантиндегидрогеназы [12], но особенности подобных нарушений пуринового обмена при разных вариантах течения суставного и почечного синдромов, а также их патогенетическая значимость требуют дальнейшего своего решения [13, 15].

Цель работы — изучить в процессе комплексного исследования параметры пуринового метаболизма при разных вариантах суставного и почечного синдромов у больных подагрой, оценить их патогенетическую значимость, выделить прогностические критерии.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 105 больных первичной подагрой, среди которых было 92,4% мужчин и 7,6% женщин в возрасте от 26 до 76 лет (в среднем (50,9 ± 1,07) года), причем женщины были на 8 лет старше. При постановке диагноза использовали критерии N. Dalbeth и соавт. [2]. Средняя продолжительность заболевания составила (11,7 ± 0,80) года. Первым признаком подагры у 90,5% больных был суставной криз, а у 9,5% — почечная колика (артикулярная патология в 61,9% случаев дебютировала от артрита первых плюснефаланговых сочленений, 20,0% — голеностопных, 18,1% — коленных). Соотношение частоты интермиттирующей и хронической форм артрита составило 2 : 1, латентный тип нефропатии имел место в 65,7% наблюдений, уролитиазный — 34,3%, при этом соотношение I, II, III и IV стадий хронической болезни почек было 4 : 2 : 1 : 1.

Периферические тофусы обнаружены у 44,8% больных, костные — 64,8%, метаболический синдром диагностирован в 70,5% наблюдений, артериальная гипертензия (среднее артериальное давление более 115 ммHg) — 45,7%. Гиперурикемия на момент обследования (более 420 мкмоль/л у мужчин и более 360 мкмоль/л у женщин) установлена в 68,6% случаев, гиперурикурия (более 800 мг/сут) — 60,0%, метаболический тип нарушения пуринового обмена имел место у 43,8%, почечный — 10,5%, смешанный — 45,7%. Сужение суставных щелей установлено в 89,5% случаев, субхондральный склероз — 76,2%, эпифизарный остеопороз — 51,4%, изменения менисков — 27,6%, остеоузуры — 15,2%, тела Штайди — 14,3%, тела Гоффа — 13,3%, остеокистоз — 6,7%.

Изучали содержание мочевой кислоты (AU) в сыворотке крови (AUb) и моче (AUu), а только в крови определяли уровни других факторов пуринового метаболизма (аденина — Ad, гуанина — Gu, ксантина — Xa, гипоксантина — HXa, ксантиноксидазы — XO, ксантиндезаминазы — XD, активность аденозиндезаминазы — AD и 5-нуклеотидазы — 5N, концентрации молибдена — Mo и свинца — Pb). Подсчитывали почечные клиренсы AU (Cua) и креатинина (Ccr). Параметры оксипуринола (OP) в крови и Cop определяли расчетным методом [4]. Использовали спектрофотометр СФ46 (Россия), биоанализатор Olympus-AU 640 (Япония) и атомно-абсорбционный спектрометр с электрографитовым атомизатором SolAAr-Mk2-MOZe (Великобритания). Больные были обследованы вне обострения артрита. В качестве контроля обследованы 30 практически здоровых людей, среди которых было 20 мужчин и 10 женщин в возрасте от 18 до 63 лет (в среднем (35,7 ± ± 1,84) года).

Статистическая обработка полученных результатов исследований проведена с помощью компьютерного вариационного, непараметрического, корреляционного, регрессионного, одно- (ANOVA) и многофакторного (ANOVA/MANOVA) дисперсионного анализа (программы Microsoft Excel и Statistica-Stat-Soft, США). Оценивали средние значения (M), их стандартные ошибки (SE) и отклонения (SD), коэффициенты параметрической корреляции Пирсона (r) и непараметрической Кендалла (t), критерии множественной регрессии (R), однофакторной (D) и многофакторной дисперсии Уилкоксона—Рао (WR), различий Стьюдента (t) и достоверность статистических показателей (p), подсчитывали степень прогнозирования предлагаемого результата модели (PPV). Критическим уровнем значимости в данном исследовании при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

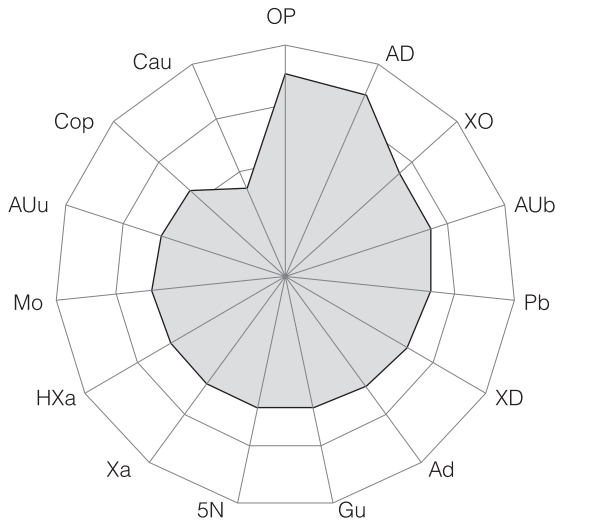

Рис. 1. Степень отличий показателей пуринового метаболизма у больных подагрой по сравнению с аналогичными параметрами у здоровых людей, которые приняты за 100 % (ln %)

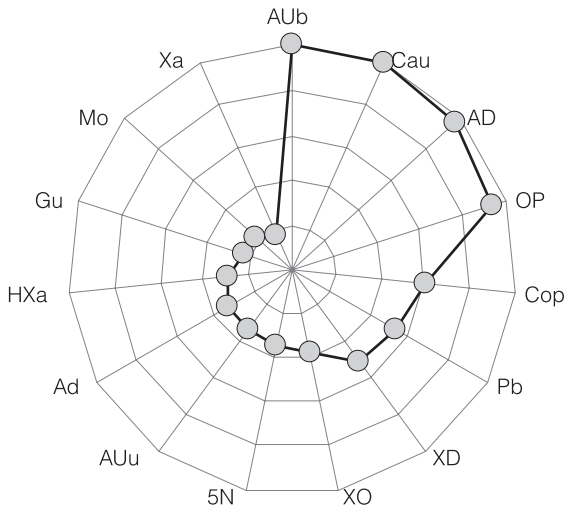

Рис. 2. Частота отклонений показателей пуринового метаболизма у больных подагрой по сравнению с аналогичными параметрами у здоровых людей (< M ± SD > %)

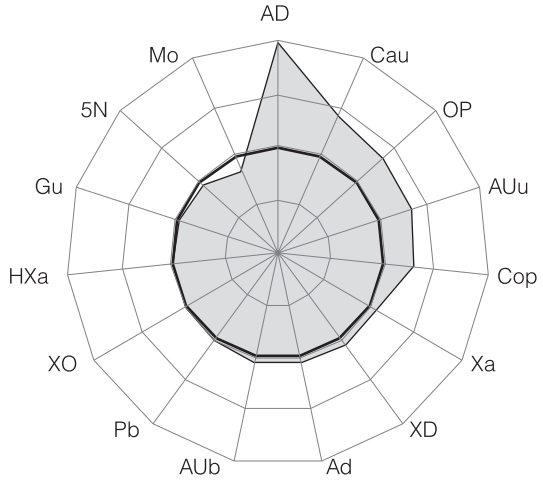

Рис. 3. Степень отличий показателей пуринового метаболизма у больных подагрой мужчин и женщин (параметры у женщин приняты за 100 %)

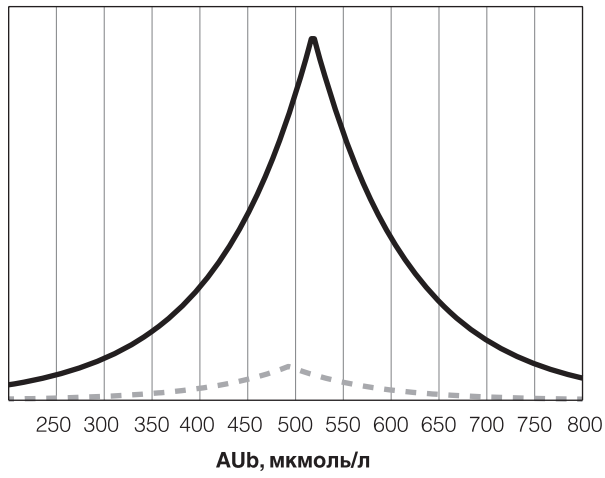

Рис. 4. Гистограммы Лапласа показателя уремии у больных подагрой разного пола (темная кривая — мужчины, светлая пунктирная кривая — женщины)

Результаты и обсуждение

При подагре показатели AUb составили (514,6 ± 13,65) мкмоль/л, AUu — (5,0 ± 0,23) мкмоль/л, Cau — (6,8 ± 0,32) мл/мин, OP — (105,9 ± 6,62) мкмоль/л, Cop — (16,9 ± 0,62) мл/мин, Ad — (136,8 ± 3,66) единиц экстинции (е.э.), Gu — (183,7 ± 4,45) е.э., Xa — (148,2 ± 2,72) е.э., HXa — (7,1 ± 0,41) е.э., XO — (7,1 ± 0,41) нмоль/мл · мин, XD — (7,7 ± 0,45) нмоль/мл · мин, AD — (14,9 ± 2,04) нмоль/мл · мин, 5N — (6,0 ± 0,10) нмоль/мл · мин, Mo — (1,6 ± 0,08) мкг/л, Pb — (63,4 ± 2,77) мкг/л. Значения Cau/Ccr были равны (9,7 ± 0,74) %, а Cau/Cop — (53,3 ± 4,94) %.

По сравнению с контрольной группой условно здоровых людей (рис. 1), установлено достоверное увеличение показателей AUb на 90 % (t = 9,49; p < 0,001), OP в 10,7 раза (t = 7,73; p < 0,001), XO в 2,0 раза (t = 4,67; p < 0,001), AD в 9,3 раза (t = 3,50; p = 0,001) и Pb на 59 % (t = 4,21; p < 0,001) при уменьшении параметров Cau на 72 % (t = 29,75; p < 0,001) и Cop на 15 % (t = 2,70; p = 0,008), что констатировано (< M ± ± SD > здоровых) соответственно в 100, 93, 38, 98, 53, 100 и 59 % наблюдений (рис. 2). Половой диморфизм подагры проявлялся достоверно большими (на 5 %) показателями у мужчин уремии (t = 25,08; p < 0,001) и на 31 % значениями уремии (t = 38,43; p < 0,001), что представлено на рис. 3, 4.

По данным многофакторного дисперсионного анализа Уилкоксона—Рао, на интегральное со-

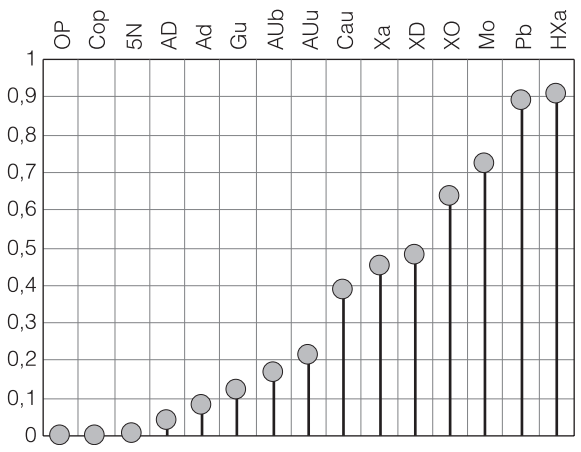

Рис. 5. Достоверность корреляционных связей Пирсона показателей пуринового метаболизма со стадией хронической болезни почек у больных с подагрической нефропатией (p r)

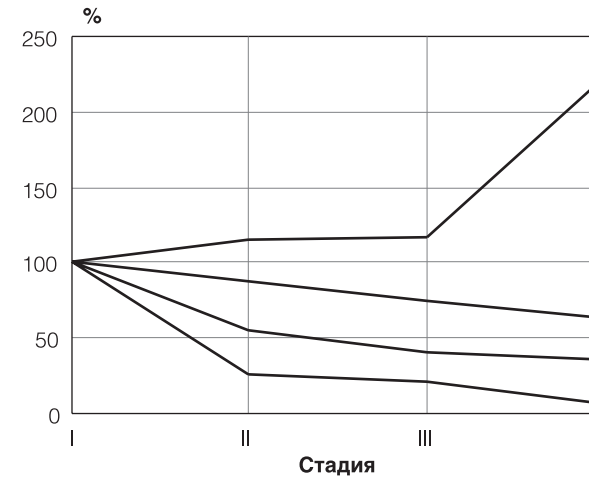

Рис. 6. Динамика показателей пуринового обмена согласно увеличению стадии хронической болезни почек (параметры при I стадии приняты за 100 %). Кривые сверху вниз: OP, Cop, AD, 5N

стояние пуринового метаболизма оказывают воздействие пол больных (WR = 2,86; p = 0,001), характер течения подагры (WR = 2,03; p = 0,003), форма артрита (WR = 4,82; p < 0,001) и тип нефропатии (WR = 3,31; p < 0,001), наличие периферических и костных тофусов (соответственно WR = 3,48; p < 0,001 и WR = 3,96; p < 0,001), вариант гиперурикемии (WR = 4,43; p < 0,001). Как свидетельствует анализ множественной регрессии, интегральные показатели пуринового обмена изменяются в направлении возрастания в соответствии с повышением возраста больных (R = +3,10; p = 0,003), длительности заболевания (R = +2,75; p = 0,007) и стадии хронической болезни почек (R = +7,96; p < 0,001).

Были отобраны показатели пуринового метаболизма, которые одновременно связаны с параметрами течения подагры, по результатам выполненного однофакторного дисперсионного анализа и непараметрического корреляционного Кендалла. Установлено, что выраженность периферических тофусов связана с уровнем урикемии (D = 2,39; p = 0,004; t = +0,218; p = 0,001), костных тофусов — с параметром урикурии (D = 3,53; p = 0,002; t = +0,343; p < 0,001), стадия хронической болезни почек — разнонаправленно с показателями OP (D = 6,12; p < 0,001; t = +0,441; p < 0,001) и Cop (D = 55,85; p < 0,001; t = –0,785; p < 0,001).

По данным однофакторного дисперсионного анализа, в патогенетических построениях развития «подагрических шишек» участвуют AUb (D = 10,58; p = 0,002), AUu (21,74; p < 0,001), Ad (D = 4,05; p = 0,047) и Gu (D = 9,77; p = 0,003), метаболического синдрома — AD (D = 6,73; p = 0,011), почечной недостаточности — Xa (D = 4,35; p = 0,003) и XO (D = 10,72; p < 0,001). Хроническая форма подагрического артрита отличается от интермиттирующей большими (на 11 %) показателями AUb (t = 1,99; p = 0,049), на 22 % Cop (t = 2,77; p = 0,007), на 15 % Gu (t = 2,92; p = 0,004), на 32 % активность XD (t = 2,27; p = 0,025), на 10 % 5N (t = 3,19; p = 0,002), но меньшими (на 54 %) значениями AD (t = 2,28; p = 0,025), на 44 % Mo (t = 3,31; p = 0,001) и на 45 % Pb (t = 2,81; p = 0,006). Формирование тофусов сопровождается нарастанием уровней урикемии на 18 % (t = 3,25; p = 0,002), аденинемии на 11 % (t = 2,01; p = 0,047), гуанинемии на 16 % (t = 3,18; p = 0,002) при угнетении активности AD на 60 % (t = 3,13; p = 0,003).

На степень сужения суставных щелей оказывают влияние уровни Cop (D = 8,62; p = 0,004), HXa (D = 8,79; p = 0,004) и Pb (D = 5,40; p = 0,022), на развитие субхондрального склероза — AUb (D = 3,96; p = 0,049), Gu (D = 4,95; p = 0,028), Xa (D = 6,75; p = 0,011), AD (D = 3,99; p = 0,048) и Pb (D = 4,32; p = 0,040), эпифизарного остеопороза — Cop (D = 4,07; p = 0,046), Ad (D = 4,04; p = 0,047), Gu (D = 5,23; p = 0,024), HXa (D = 12,78; p = 0,001) и XD (D = 5,38; p = 0,023), остеокистоза — AUu (D = 4,83; p = 0,030) и Cau (D = 3,89; p = 0,049), остеоузур — только Gu (D = 9,90; p = 0,002), изменений менисков — AUb (D = 6,33; p = 0,013), OP (D = 7,38; p = 0,008), Cop (D = 5,55; p = 0,020), Gu (D = 4,56; p = 0,035) и AD (D = 4,23; p = 0,042), тел Штайди — активность XD (D = 4,17; p = 0,040).

Как показывает непараметрический анализ Кендалла, степень сужения артикулярных щелей

прямо коррелирует с уровнем в крови HXa ($t = +0,222$; $p = 0,001$), субхондрального склероза — Xa ($t = +0,183$; $p = 0,006$), эпифизарного остеопороза — Ad ($t = +0,211$; $p = 0,002$), остеоузурации — Gu ($t = +0,142$; $p = 0,032$). С учетом данных дисперсионного анализа сделано заключение, имеющее практическую направленность: прогнознегативными признаками в отношении костно-деструктивных изменений при подагрическом артрите являются показатели пуриновых оснований Ad > 175 е.э., Gu > 230 е.э., Xa > 175 е.э., HXa > 200 е.э. (> M + SD больных с хронической формой суставного синдрома), при этом PPV составляет от 61,0 до 89,5%.

Для уролитиазного типа нефропатии, по сравнению с латентным, характерны большие (на 35%) показатели активности XD ($t = 2,57$; $p = 0,012$), на 58% концентрации Mo ($t = 3,18$; $p = 0,002$) и на 91% Pb ($t = 3,78$; $p < 0,001$), при этом обнаружено уменьшение (на 29%) Cop ($t = 4,54$; $p < 0,001$), на 50% AD ($t = 2,10$; $p = 0,039$) и на 10% 5N ($t = 3,31$; $p = 0,001$). Как видно на рис. 5 и 6, согласно повышению стадии хронической болезни почек нарастают ($p < 0,001$) уровни OP ($r = +0,475$), Cau/Ccr ($r = 0,627$) и Cau/Cop ($r = +0,644$) на фоне уменьшения показателей Cop ($r = –0,928$; $p < 0,001$), AD ($r = –0,210$; $p = 0,041$) и 5N ($r = – 0,275$; $p = 0,007$).

Одновременно достоверные дисперсионные и корреляционные связи Кендалла имеют показатели в крови XO с уровнем лейкоцитурии ($D = 4,02$; $p = 0,048$; $t = +0,192$; $p = 0,004$), Gu — уратурии ($D = 14,47$; $p < 0,001$; $t = +0,339$; $p < 0,001$), Xa — фибронектинурии ($D = 9,73$; $p < 0,001$; $t = +0,268$; $p < 0,001$), PXa — b_2-микроглобулинурии ($D = 4,88$; $p < 0,001$; $t = +0,268$; $p = 0,010$), XD — креатининурии ($D = 7,17$; $p < 0,001$; $t = –0,274$; $p = 0,014$), OP — мочевинурии ($D = 2,61$; $p = 0,003$; $t = –0,149$; $p = 0,025$), 5N — нитритурии ($D = 2,80$; $p < 0,001$; $t = +0,187$; $p = 0,005$). Скорость клубочковой фильтрации имеет обратные связи с параметром плюмбемии ($D = 3,65$; $p = 0,001$; $t = –0,249$; $p = 0,011$). Следовательно, содержание в крови Pb > 90 мкг/л (< M + SD больных) относится к факторам риска у пациентов, страдающих подагрической нефропатией, снижением функции почек (PPV = 74,3%).

Анализ множественной регрессии продемонстрировал обратную зависимость скорости гломерулярной фильтрации от интегрального состояния пуринового метаболизма ($R = –2,48$; $p = 0,015$). При этом установлена достоверная прямая корреляционная связь Пирсона Ccr с Cop ($r = +0,401$; $p < 0,001$) и обратное соотношение с показателем оксипуринолемии ($r = –0,209$; $p = 0,041$).

Выводы

1. Первичная подагра протекает с нарушениями метаболизма AU, OP, пуриновых оснований (Ad, Gu, Xa, HXa), ферментов обмена пуринов (XO, XD, AD, 5N) и пурин-ассоциированных микроэлементов (Mo, Pb).

2. Интегральные изменения параметров пуринового обмена при подагре усиливаются согласно длительности заболевания, связаны с полом больных (у мужчин выше уровни урикемии и урикурии), зависят от формы суставного и почечного синдромов, наличия периферических и костных тофусов, стадии хронической болезни почек.

3. В патогенетических построениях подагры отдельные факторы пуринового метаболизма определяют костно-деструктивные артикулярные, структурные почечные поражения и характер мочевого синдрома.

4. Прогнознегативными факторами в отношении тяжести подагрической артропатии является высокий уровень в крови пуриновых оснований (Ad, Gu, Xa, HXa), а в отношении функции почек — гиперплюмбемия.

Перспективы дальнейших исследований. Дальнейшее комплексное исследование разных звеньев пуринового метаболизма при поражении суставов и почек у больных первичной подагрой будет способствовать улучшению качества ранней диагностики патологического процесса, разработке критериев, позволяющих прогнозировать течение болезни и контролировать ход лечебных мероприятий, в том числе в контексте применения уриконормализующих препаратов (урикодепрессоров, урикозуриков).

***Конфликта интересов нет. Участие авторов**: концепция и дизайн исследования, написание текста — О.В. Синяченко; обзор литературы, анализ клинико-лабораторных данных — М.В. Ермолаева; сбор клинического материала — Д.М. Федоров; статистическая обработка данных, подготовка иллюстраций — В.В. Пилипенко.*

Список литературы

1. Bolzetta F., Veronese N., Manzato E., Sergi G. Chronic gout in the elderly // Aging Clin. Exp. Res.— 2013.— Vol. 25 (2).— P. 129—137. doi: 10.3390/molecules20035085.
2. Dalbeth N., Fransen J., Jansen T.L. et al. New classification criteria for gout: a framework for progress // Rheumatology.— 2013.— Vol. 52 (10).— P. 1748—1753. doi: 10.1093/rheumatology/ket154.
3. Gonzalez-Rozas M., Prieto de Paula J.M., Franco Hidalgo S., Lopez Pedreira M.R. Chronic tophaceous gout // Semergen.— 2013.— Vol. 39 (6).— P. 29—34.
4. Hande K.R., Noone S.M., Stone W.J. Severe allopurinol toxicity: dosiription and dnidelines for prevention in patients with renal insufficiency // Am. J. Med.— 1994.— Vol. 76 (1).— P. 47—51.
5. Hayward R.A., Rathod T., Roddy E. et al. The association of gout with socioeconomic status in primary care: a cross-sectional observational study // Rheumatology.— 2013.— Vol. 52 (11).— P. 2004—2008. doi: 10.3109/10641963. 2013. 846358.
6. Kedar E., Simkin P.A. A perspective on diet and gout // Adv. Chronic. Kidney Dis.— 2012.— Vol. 19 (6).— P. 392—397.
7. Kim M.J., Hopfer H., Mayr M. Uric acid, kidney disease and nephrolithiasis // Ther. Umsch.— 2016.— Vol. 73 (3).— P. 159—165. doi: 10.1024/0040-5930/a000773.
8. Kuo C.F., Grainge M.J., See L.C. et al. Epidemiology and management of gout in Taiwan: a nationwide population study // Arthritis Res. Ther.— 2016.— Vol. 23 (17).— P. 13—19. doi: 10.1186/s13075-015-0522-8.
9. Manara M., Bortoluzzi A., Favero M. et al. Italian society of rheumatology recommendations for the management of gout // Reumatismo.— 2013.— Vol. 65 (1).— P. 4—21.
10. Manger B. Gout and other crystal-induced arthritides // Dtsch. Med. Wochenschr.— 2012.— Vol. 137 (31—32).— P. 1579—1581.
11. Martillo M.A., Nazzal L., Crittenden D.B. The crystallization of monosodium urate // Curr. Rheumatol. Rep.— 2018.— Vol. 16 (2).— P. 400—405. doi: 10.1136/jim-2018-000728.
12. Mehta T.H., Goldfarb D.S. Uric acid stones and hyperuricosuria // Adv. Chronic. Kidney Dis.— 2012.— Vol. 19 (6).— P. 413—418.
13. Pascual E., Sivera F., Andrés M. Managing gout in the patient with renal impairment // Drugs Aging.— 2018.— Vol. 13 (2). doi: 10.1007/s40266-018-0517-7.
14. Steiger S., Harper J.L. Mechanisms of spontaneous resolution of acute gouty inflammation // Curr. Rheumatol. Rep.— 2014.— Vol. 16 (1).— P. 392—396.
15. Treviño-Becerra A. Uric Acid: The unknown uremic toxin // Contrib. Nephrol.— 2018.— Vol. 192 (1).— P. 25—33. doi: 10.1159/000484275.
16. Trieste L., Palla I., Fusco F. et al. The economic impact of gout: a systematic literature review // Clin. Exp. Rheumatol.— 2012.— Vol. 30 (4).— P. 145—148.
17. Walker V., Stansbridge E.M., Griffin D.G. Demography and biochemistry of 2800 patients from a renal stones clinic // Ann. Clin. Biochem.— 2013.— Vol. 50 (2).— P. 127—139. doi: 10.1074/jbc.M115.649855.

О.В. Синяченко, М.В. Єрмолаєва, Д.М. Федоров, В.В. Пилипенко
Донецький національний медичний університет, Лиман

Особливості пуринового метаболізму при різних формах подагричного артриту та нефропатії

Мета роботи — оцінити в процесі комплексного дослідження параметри пуринового метаболізму при різних варіантах суглобового та ниркового синдромів у хворих на подагру.

Матеріали та методи. Під спостереженням перебували 105 хворих на первинну подагру, серед яких було 92% чоловіків і 8% жінок у віці від 26 до 76 років (у середньому 51 рік), причому жінки були на 8 років старше. Середня тривалість захворювання склала 12 років. Першою ознакою подагри у 91% хворих був суглобовий криз, а в інших випадках — ниркова колька. Співвідношення частоти інтермітуючої та хронічної форм артриту склало 2 : 1, латентний тип нефропатії мав місце в 66% спостережень, уролітіазний — 34%, при цьому співвідношення I, II, III і IV стадій хронічної хвороби нирок було 4 : 2 : 1 : 1. Вивчали вміст чинників пуринового метаболізму (рівнів сечової кислоти в крові й сечі — AUb і AUu, тільки в сироватці концентрацій оксипуринолу — OP, аденіну — Ad, гуаніну — Gu, ксантину — Xa, гіпоксантину — HXa, активності ксантиноксидази — XO, ксантиндезамінази — XD, аденозиндезамінази — AD і 5-нуклеотидази — 5N, показників молібдену — Mo й свинцю — Pb). Підраховували ниркові кліренсові тести (Cau, Cop, Cau/Cop). Використовували спектрофотометр СФ46 (Росія), біоаналізатор Olympus-AU 640 (Японія) та атомно-абсорбційний спектрометр з електрографітовим атомізатором SolAAr-Mk2-MOZe (Велика Британія). Хворі були обстежені поза загостренням артриту.

Результати та обговорення. При подагрі показники AUb склали (514,6 ± 13,65) мкмоль/л, AUu — (5,0 ± 0,23) мкмоль/л, Cau — (6,8 ± 0,32) мл/хв, OP — (105,9 ± 6,62) мкмоль/л, Cop — (16,9 ± 0,62) мл/хв, Ad — (136,8 ± 3,66) одиниць екстинції (о.е.), Gu — (183,7 ± 4,45) о.е., Xa — (148,2 ± 2,72) о.е., HXa — (7,1 ± 0,41) о.е., XO — (7,1 ± 0,41) нмоль/мл · хв, XD — (7,7 ± 0,45) нмоль/мл · хв, AD — (14,9 ± 2,04) нмоль/мл · хв, 5N — (6,0 ± 0,10) нмоль/мл · хв, Mo — (1,6 ± 0,08) мкг/л, Pb — (63,4 ± 2,77) мкг/л. Співвідношення Cau до величини швидкості клубочкової фільтрації дорівнювало (9,7 ± 0,74) %, а Cau/Cop — (53,3 ± 4,94) %. Порівняно з контрольною групою умовно здорових людей встановлено достовірне збільшення показників AUb на 90%, OP в 10,7 разу, XO в 2,0 разу, AD в 9,3 разу і Pb на 59% при зменшенні параметрів Cau на 72% і Cop на 15%, що констатовано відповідно в 100, 93, 38, 98, 53, 100 і 59% спостережень. Інтегральні зміни показників посилюються із зростанням тривалості захворювання, пов'язані зі статтю хворих (у чоловіків вище рівні уремії й уремії), залежать від форми суглобового та ниркового синдромів, наявності периферичних і кісткових тофусів, стадії хронічної хвороби нирок, визначають кістково-деструктивні артикулярні, структурні ниркові ураження та характер сечового синдрому, при цьому прогнознегативними ознаками відносно тяжкості змін при подагричному артриті є параметри в крові пуринових основ — Ad > 175 о.е., Gu > 230 о.е., Xa > 175 о.е., HXa > 200 о.е., а показники в крові Pb > 90 мкг/л рекомендується враховувати для прогнозування зниження функції нирок.

Висновки. У хворих на подагру різні складові пуринового метаболізму беруть участь в патогенетичних побудовах суглобового і ниркового синдромів, а високі параметри пуринових основ та рівня плюмбемії мають прогностичну значущість.

Ключові слова: подагра, артрит, нефропатія, перебіг, патогенез, пуриновий метаболізм.

O.V. Syniachenko, M.V. Iermolaieva, D.M. Fedorov, V.V. Pylypenko
Donetsk National Medical University, Lyman

Peculiarities of purine metabolism at the different forms of gouty arthritis and nephropathy

Objective — to evaluate parameters of purine metabolism in case of complex variants of articular and renal syndromes in patients with gout.

Materials and methods. Examinations involved 105 patients with primary gout, from them 92 % of men and 8 % of women aged between 26 to 76 years (51 years on average), and women were 8 years older. The average duration of the disease was 12 years. The first sign of gout was the joint crisis in 91 % of the patients, and renal colic in the rest of cases The ratio of the frequency of intermittent and chronic forms of arthritis was 2 : 1, the latent type of nephropathy occurred in 66 % of cases, urolithiasis in 34 %, and the ratio of stages I, II, III and IV of chronic kidney disease was 4 : 2 : 1 : 1. The levels of purine metabolism factors were investigated: levels of uric acid in blood and urine (AUb and AUu), and serum levels of oxypurinol — OP, adenine — Ad, guanine — Gu, xanthine — Xa, hypoxanthine — HX, xanthine oxidase — XO, xanthine deaminase — XD, adenosine deaminase — AD, 5 nucleotidase — 5N, molybdenum — Mo, lead — Pb. The renal clearance tests (Cau, Cop, Cau/Cop) were performed. A spectrophotometer SF46 (Russia), an Olympus-AU 640 (Japan) bioanalyzer and an atomic absorption spectrometer with an SolAAr-Mk2-MOZe electrograph atomizer (UK) were used. Patients were examined during absence of arthritis exacerbation.

Results and discussion. In cases of gout, the AUb indicators were (514.6 ± 13.65) μmol/l, AUu — (5.0 ± 0.23) μmol/l, Cau — (6.8 ± 0.32) ml/min, OP — (105.9 ± 6.62) μmol/l, Cop — (16.9 ± 0.62) ml/min, Ad — (136.8 ± 3.66) u.e., Gu — (183.7 ± 4.45) u.e., Xa — (148.2 ± 2.72) u.e., HXa — (7.1 ± 0.41) u.e., XO — (7.1 ± 0.41) nmol/ml · min, XD — (7.7 ± 0.45) nmol/ml · min, AD — (14,9 ± 2,04) nmol/ml · min, 5N — (6.0 ± 0.10) nmol/ml · min, Mo — (1.6 ± 0,08) μg/l, Pb — (63.4 ± 2.77) μg/l. The ratio of Cau to the glomerular filtration rate was (9.7 ± 0.74) %, and Cau/Cop was (53.3 ± 4.94) %. In comparison with the control group of practically healthy people, a significant increase in the parameters of AUb by 90 %, OP — in 10.7 times, XO — in 2.0 times, AD — in 9.3 times and Pb — by 59 % was observed. But the parameters of Cau were decreased by 72 % and Cop — by 15 %, which was established in 100, 93, 38, 98, 53, 100 and 59 % cases of observations respectively. The integral changes in the parameters were enhancing with the increase of the disease duration and were associated with the patients' gender (men had higher levels of uricemia and urticaria), depended on the form of joint and kidney syndromes, the presence of peripheral and bone tophi, the stage of chronic kidney disease. They determine bone-destructive articular and structural kidney lesions and the character of the urinary syndrome. With this, the negative prognostic signs for the severity of bone-destructive changes in cases of gouty arthritis included blood levels of purine bases Ad > 175 u.e., Gu > 230 u.e., Xa > 175 u.e., HXa > 200 u.e. The blood indices of Pb > 90 μg/l are recommended for prognosing of the kidney function reduction.

Conclusions. It has been established that various components of purine metabolism in patients with gout are involved in the pathogenetic development of joint and renal syndromes, the high parameters of purine bases and level of plumbemia have a high prognostic value.

Key words: gout, arthritis, nephropathy, course, pathogenesis, purine metabolism.

DOI: http://doi.org/10.30978/UTJ2018-3-4-14

УДК 616.3+616.329]-008.17-085.24+616.248-085.24+615.24

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

Влияние актовегина на эффективность лечения больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью с сопутствующей бронхиальной астмой

А.А. Опарин,
А.Г. Опарин,
Г.Г. Ахвледиани,
О.А. Лобунец

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Цель работы — изучить на фоне стандартной схемы лечения больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) с сопутствующей бронхиальной астмой (БА) влияние актовегина на клиническое течение коморбидной патологии, качество жизни пациентов и состояние оксидативного стресса, то есть уровень факторов агрессии и защиты.

Материалы и методы. Работа выполнена в соответствии с НИР кафедры терапии, ревматологии и клинической фармакологии ХМАПО «Патогенетические механизмы формирования коморбидной патологии у студентов, страдающих ГЭРБ, и их коррекция (гос. регистр. № 0110U 002441).

В исследование были включены 52 пациента, страдающих ГЭРБ с сопутствующей БА легкой и средней степени тяжести, которых разделили на две лечебные группы. В первую (основную) группу вошли 27 больных в возрасте от 20 до 45 лет (средний возраст (32,3 ± 3,5) года), среди них 16 (59,3 %) мужчин и 11 (40,7 %) женщин с длительностью срока заболевания от 1 до 5 лет (средний срок (3,2 ± 0,56) года). Во вторую лечебную группу вошли 25 больных в возрасте от 20 до 44 лет (средний возраст (31,9 ± 3,2) года), среди них 15 (60 %) мужчин и 10 (40 %) женщин с той же длительностью течения заболевания (средний срок (4,1 ± 0,58) года). Первая лечебная группа больных получала стандартную терапию ГЭРБ и стандартную терапию БА, а также актовегин по 200 мг 2 раза в сутки в течение 4 нед. Пациенты второй лечебной группы (сравнения) получали только стандартную терапию — ингибиторы протонной помпы и бронхолитики в той же дозе в течение 28 дней. Диагноз ГЭРБ устанавливался согласно Монреальскому консенсусу (2006 г.) с учетом данных эзофагогастродуоденоскопии, рентгеноскопии пищевода и желудка, а также результатов pH-метрии. Верификацию диагноза БА, определение ее формы и степени тяжести осуществляли в соответствии с рекомендациями ВОЗ (GJNA) и приказом МЗ Украины (2013 г.) с учетом данных спирографии и рентгенографии органов грудной клетки. Оценку качества жизни проводили с помощью унифицированного опросника SF-36.

Состояние окислительного стресса оценивали по уровню диеновых конъюгатов (ДК), антиоксидантную защиту — по содержанию (активности) супероксиддисмутазы (СОД). Уровень ДК в крови определяли спектрофлуориметрическим методом. Определение активности СОД в сыворотке крови проводили колориметрическим способом. Статистическую обработку проводили методом вариационной статистики с применением стандартных программ корреляционного анализа с вычислением среднестатистических величин: M, m. Достоверность показателей оценивали по t-критерию Стьюдента. Разницу считали достоверной при $p < 0,05$. Для установления взаимосвязи между показателями применяли корреляционный анализ с расчетом коэффициента корреляции (r) и оценки его достоверности.

Результаты и обсуждение. В ходе исследования было установлено, что у больных обеих групп в процессе лечения наблюдалось купирование (устранение) как типичных пищеводных жалоб ГЭРБ (изжога, регургитация), так и симптомов сопутствующей БА (кашель, одышка, нарушение дыхания во время сна — приступ удушья). Однако у больных основной группы, получавших

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Опарін Олексій Анатолійович
д. мед. н, проф., зав. кафедри терапії, ревматології та клінічної фармакології

61002, м. Харків, вул. Дарвіна, 10
Тел. (057) 711-75-00, (057) 706-46-17
E-mail: teraprevm@med.edu.ua

Стаття надійшла до редакції
31 серпня 2018 р.

дополнительно актовегин, сроки исчезновения этих пульмонологических и пищеводных симптомов были короче. Параллельно с улучшением этих показателей к концу курса терапии мы констатировали у больных обеих групп повышение показателей качества жизни, улучшение метаболических процессов, то есть повышение уровня активности СОД и снижение концентрации ДК, которые с большей степенью достоверности проявлялись в группе больных, получавших дополнительно актовегин.

Выводы. Исследование показало, что включение актовегина в стандартную схему лечения больных ГЭРБ с сопутствующей БА, нормализуя (активизируя) течение метаболических процессов и повышая уровень качества жизни пациентов, одновременно статистически достоверно сокращает сроки наступления клинической ремиссии как основной, так и сопутствующей патологии, не требуя при этом повышения доз препаратов или их замены.

Ключевые слова:
гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, бронхиальная астма, актовегин, оксидативный стресс.

В последние годы особую актуальность приобретает проблема лечения больных с сочетанием двух и более заболеваний, в том числе страдающих гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) с сопутствующей бронхиальной астмой (БА), не только в связи с увеличением количества пациентов с этой коморбидной патологией, оказывающей в результате негативное воздействие на течение заболевания, но и из-за целого ряда нерешенных вопросов, связанных с назначением одновременно целого ряда медикаментозных средств, направленных на устранение клинических симптомов как основного, так и сопутствующего заболеваний [1, 2, 5, 6, 12, 13, 20].

В частности, сегодня целый ряд работ [4, 8, 10, 12, 14, 15. 17, 19] доказывают, что назначение многих препаратов, как основных средств лечения БА (β_2-агонисты, М-холинолитики, глюкокортикостероиды и пр.), оказывают одновременно повреждающее действие на слизистую оболочку пищевода, снижают тонус нижнего пищеводного сфинктера, замедляют перистальтику пищевода, то есть формируют развитие ГЭРБ, замыкая, тем самым, порочный круг формирования патогенетической цепи этой сочетанной патологии.

Следовательно, подбор лекарственных препаратов при лечении больных с коморбидной патологией требует в каждом случае дифференцированного подхода с учетом не только клинических проявлений болезни, но и общих патогенетических факторов формирования основной и сопутствующей патологии, среди которых важное место отводится нарушениям метаболических процессов, тесно связанных, в свою очередь, с модификацией образа жизни и дисфункцией нейроэндокринной и иммунной систем, чему сегодня уделяется особое внимание в современных рекомендациях и локальных терапевтических протоколах [3, 7, 9, 11, 13, 16, 18].

Цель работы — изучить на фоне стандартной схемы лечения больных ГЭРБ с сопутствующей БА влияние актовегина на клиническое течение коморбидной патологии, качество жизни пациентов и состояние оксидативного стресса, то есть уровень факторов агрессии и защиты.

Материалы и методы

В исследование были включены 52 пациента, страдающих ГЭРБ с сопутствующей БА легкой и средней степени тяжести, которых разделили на две лечебные группы. В первую (основную) группу вошли 27 больных в возрасте от 20 до 45 лет (средний возраст (32,3 ± 3,5) года), среди них 16 (59,3%) мужчин и 11 (40,7%) женщин с длительностью срока заболевания от 1 до 5 лет (средний срок (3,2 ± 0,56) года). Во вторую лечебную группу вошли 25 больных в возрасте от 20 до 44 лет (средний возраст (31,9 ± 3,2) года), среди них 15 (60%) мужчин и 10 (40%) женщин с той же длительностью течения заболевания (средний срок (4,1 ± 0,58) года).

То есть больные как первой, так и второй лечебных групп были однородны по полу и возрасту, средним срокам длительности и тяжести течения болезни. Первая лечебная группа больных получала стандартную терапию ГЭРБ (ингибиторы протонной помпы — омепразол по 20 мг 2 раза в сутки) и стандартную терапию БА (β_2-агонисты короткого или длительного действия, М-холинолитики), а также актовегин по 200 мг 2 раза в сутки в течение 4 нед.

Пациенты второй лечебной группы (сравнения) получали только стандартную терапию — ингибиторы протонной помпы и бронхолитики в той же дозе в течение 28 дней.

Диагноз ГЭРБ устанавливался согласно Монреальскому консенсусу (2006) с учетом данных эзофагогастродуоденоскопии, рентгеноскопии пищевода и желудка, а также результатов pH-метрии. Верификацию диагноза БА, определение ее формы и степени тяжести осуществляли в соответствии с рекомендациями ВОЗ (GJNA) и приказом МЗ Украины (2013 г.) с

Таблица 1. Динамика показателей качества жизни у больных ГЭРБ с сопутствующей БА в процессе лечения

Показатель	Группа больных		Контрольная группа
	1-я (n = 27)	2-я (n = 25)	
Физическое функционирование (PF)	48,1 ± 3,3 78,2 ± 2,7 $p_1 < 0,001$	47,2 ± 3,7 64,9 ± 3,1 $p < 0,001$	84,5 ± 4,0
Ролевое функционирование (RF)	42,9 ± 3,3 69,8 ± 3,1 $p_1 < 0,001$	43,1 ± 4,2 57,4 ± 4,1 $p < 0,001$	71,4 ± 3,0
Интенсивность боли (BP)	47,9 ± 4,1 78,1 ± 4,6 $p < 0,001$	47,8 ± 4,2 64,9 ± 3,1 $p_1 < 0,001$	80,3 ± 4,0
Общее здоровье (GH)	38,7 ± 3,4 74,1 ± 4,1 $p_1 < 0,001$	39,0 ± 3,5 62,1 ± 3,1 $p < 0,001$	78,9 ± 4,1
Социальное функционирование (SF)	51,2 ± 3,2 79,8 ± 3,1 $p < 0,001$	51,3 ± 3,2 66,1 ± 3,1 $p < 0,001$	81,4 ± 4,2
Жизнеспособность (VT)	48,4 ± 3,8 74,1 ± 3,4 $p_1 < 0,001$	48,5 ± 3,6 61,1 ± 3,1 $p_1 < 0,001$	80,55 ± 3,2
Ролевое эмоциональное функционирование (RE)	38,7 ± 3,0 74,6 ± 3,1 $p_1 < 0,001$	38,8 ± 3,1 62,4 ± 3,0 $p < 0,001$	78,6 ± 3,1
Психическое здоровье (MH)	37,8 ± 3,0 71,1 ± 3,2 $p < 0,001$	37,9 ± 3,0 57,9 ± 3,1 $p_1 < 0,001$	78,5 ± 3,7

Примечание. p_1 — степень достоверности данных до и после лечения в данной группе. То же в табл. 2.

учетом данных спирографии и рентгенографии органов грудной клетки.

Критериями исключения из исследования были наличие других органических заболеваний пищеварительной и дыхательной систем, тяжелая форма БА, заболевание других органов, а также отказ больного от участия в исследовании. Оценку качества жизни проводили с помощью унифицированного опросника SF-36, который включал оценку шкал физического здоровья: ролевого физического функционирования (RF), шкалы боли (BP) и общего здоровья (GH), а также шкалы ролевого эмоционального функционирования (RE), шкал жизнеспособности (VT), психического здоровья (MH) и социального функционирования (SF). Показатели каждой шкалы варьировали от 0 до 100, где 100 баллов — уровень полного здоровья. Опросник заполнялся каждым пациентом самостоятельно. Состояние окислительного стресса оценивали по уровню диеновых коньюгатов (ДК); антиоксидантную защиту — по содержанию (активности) супероксиддисмутазы (СОД). Уровень ДК в крови определяли спектрофлуориметрическим методом. Определение активности СОД в сыворотке крови проводили колориметрическим способом. За норму были приняты средние показатели 20 практически здоровых лиц того же возраста и пола.

Статистическую обработку проводили методом вариационной статистики с применением стандартных программ корреляционного анализа с вычислением среднестатистических величин: M, m. Достоверность показателей оценивали по t-критерию Стьюдента. Разницу считали достоверной при $p < 0,05$. Для установления взаимосвязи между показателями применяли корреляционный анализ с расчетом коэффициента корреляции r и оценки его достоверности.

Результаты и обсуждение

В ходе исследования было установлено, что среди больных обеих групп в процессе лечения наблюдалось купирование (устранение) как типичных пищеводных жалоб ГЭРБ (изжога, регургитация), так и симптомов сопутствующей БА (кашель, одышка, нарушение дыхания во время сна — приступ удушья). Однако у больных основной группы, получавших дополнительно актовегин, сроки исчезновения этих пульмонологических и пищеводных симптомов были короче, в среднем 9,3 и (11,4 ± 1,2) дня соответственно, в то время как во второй группе сравнения эти клинические проявления сохранялись на 3—5 дней дольше и в среднем их срок купирования удлинялся до (12,2 ± 1,12) и (14,3 ± 1,4) дня соответственно. В среднем, при сравнении эти сроки были статистически достоверно больше ($p < 0,001$), чем у больных первой группы. Более того, семи пациентам (28%) группы сравнения даже пришлось увеличить кратность приема бронхолитиков на 1—2 раза чаще, чем в первой группе. Одновременно нами установлено, что после проведенного курса лечения у больных повысился уровень качества жизни. Причем у больных первой группы (которые дополнительно получали актовегин) уровень этих показателей практически достиг уровня здоровых лиц контрольной группы ($p > 0,05$), в то время как во второй группе (сравнения) подъем показателей был медленнее и оставался после лечения статистически достоверно ниже не только нормы, но и показателей больных основной группы (табл. 1).

Параллельно с улучшением этих показателей к концу курса терапии мы констатировали у больных обеих групп улучшение метаболических процессов, то есть повышение уровня активности СОД и снижение концентрации ДК. Причем, у больных первой группы, получавших дополнительно актовегин, уровень СОД повысился с (0,52 ± 0,07) до (1,19 ± 0,07) мкг/мл (при

норме (1,28 ± 0,07), а уровень ДК снизился с (106,2 ± 2,4) до (64,3 ± 1,9) мкмоль/л (при норме (62,4 ± 1,4), то есть практически сравнялся с нормой, и разница эта была статистически недостоверной ($p > 0,05$).

У больных группы сравнения, получавших только стандартную схему лечения, динамика этих показателей коррекции метаболических процессов была менее наглядной. У них средний уровень активности СОД повысился всего лишь до (0,85 ± 0,05) мкг/л, а уровень ДК снизился до (76,1 ± 1,2) мкг/л, и при сравнении уровень этих показателей сохранял статистически достоверную разницу ($p < 0,05$) не только с нормой ($p < 0,001$), но и со средними показателями СОД и ДК больных первой лечебной группы ($p < 0,05$) (табл. 2).

Одновременно нами установлено, что чем более низкими оставались показатели качества жизни у больных второй группы, тем медленнее наступала коррекция метаболических процессов, то есть уровень активности СОД был более низким, а содержание ДК — более высоким.

Таким образом, включение актовегина в стандартную схему лечения больных ГЭРБ с сопутствующей БА не только клинически оправдано, поскольку приводит к сокращению сроков купирования пищеводных и пульмонологических симптомов, но и патогенетически обосновано, так как способствует одновременно повышению уровня качества жизни пациентов и более полной коррекции метаболических процессов, дисбаланс в системе которых (повышение фактора агрессии и снижение фактора защиты) занимает центральное место в механизме формирования как изолированных ГЭРБ и БА, так и при их комбинированном лечении.

Таблица 2. Динамика показателей метаболических процессов у больных ГЭРБ с сопутствующей БА при лечении

Показатель	Группа больных		Контрольная группа
	1-я (n = 27)	2-я (n = 25)	
ДК, мкмоль/л	106,2 ± 2,4 64,5 ± 1,9 $p_1 < 0,001$	106,1 ± 2,4 76,1 ± 1,2 $p < 0,001$	62,4 ± 1,4
ОД, мкг/мл	0,52 ± 0,07 1,19 ± 0,07 $p < 0,001$	0,53 ± 0,06 0,85 ± 0,05 $p_1 < 0,001$	1,28 ± 0,07

Выводы

Включение актовегина в стандартную схему лечения больных ГЭРБ с сопутствующей БА:

- активизирует в организме течение метаболических процессов, о чем свидетельствует статистически более достоверное повышение уровня активности СОД (фактора защиты) и более наглядное снижение ДК (фактора агрессии);
- нормализуя (активизируя) течение метаболических процессов и повышая уровень качества жизни пациентов, одновременно статистически достоверно сокращает сроки наступления клинической ремиссии как основной, так и сопутствующей патологии, не требуя при этом повышения доз препаратов или их замены;
- является клинически оправданным и патогенетически обоснованным.

***Конфликта интересов нет. Участие авторов**: концепция и дизайн исследования — А.А. Опарин, А.Г. Опарин; сбор и обработка материала — Г.Г. Ахвледиани, О.А. Лобунец; написание статьи — А.А. Опарин, А.Г. Опарин, Г.Г. Ахвледиани, О.А. Лобунец; редактирование статьи — А.А. Опарин.*

Список литературы

1. Акопов А.Л., Зарембо И.А., Филиппов Д.И. и др. Роль гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в развитии и течении бронхиальной астмы // Матер. научн.-практ. конференции «Деятельность дневных стационаров учереждений здравоохранения Санкт-Петербурга», 2006.— С. 4.
2. Арутюнов А.Г., Бурков С.Г., Щерба Е.П. Механизм взаимосвязи гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и бронхиальной астмы и тактика ведения больных // Клин. перспективы гастроэнтерол. и гепатол.— 2004.— № 2 (204).— С. 5—9.
3. Бабак О.Я. Новые стандарты ведения больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью // Здоров'я України.— 2006.— № 23—24. —С. 66—67.
4. Боев С.С., Доценко Н.Я., Шехунова И.А. и др. Сочетание хронической обструктивной болезни легких и ишемической болезни сердца // Therapia.— 2015.— № 2 (95).— С. 30—32.
5. Васильев Ю.В. Бронхиальная астма и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь // Междунар. мед. журн.— 2004.— № 4.— С. 15—20.
6. Звягинцева Т.Д., Чернобай А.И. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и бронхиальная астма // Здоров'я України.— 2008.— № 21.— С. 63.
7. Козлова И.В., Пахомова А.Л., Кветной И.М. Бронхиальная астма и ГЭРБ с рефлюкс-эзофагитом: клинические и морфологические особенности сочетанной патологии // Эксп. и клин. гастроэнтерол.— 2014.— № 106 (6).— С. 33—37.
8. Кристич Т.Н. К вопросу о патогенезе сочетанных заболеваний органов пищеварения и бронхиальной астмы // Укр. тер. журн.— 2006.— № 2.— С. 89—91.
9. Маев И.В., Лямина С.В., Малышева Г.В. Иммунный ответ и фенотипы альвеолярных макрофагов при бронхиальной астме, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и их сочетании // Тер. архив.— 2015.— № 3.— С. 34—41.
10. Мельник С.М., Лопатин А.С. Расстройства дыхания во сне и гастроэзофагеальная/фаринголарингеальная рефлюксная болезнь: есть ли связь между этими заболеваниями? // Российская ринология.— 2014.— № 3.— С. 41—45.
11. Опарин А.Г., Опарин А.А., Титкова А.В. Место и роль иммуновоспалительных процессов в механизмах формирования хронического обструктивного заболевания легких с сочетанной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, с учетом качества жизни пациентов // Укр. тер. журн.— 2013.— № 3.— С. 52—58.
12. Палеев И.Р., Исаков В.А., Иванова О.В. Бронхиальная астма и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: случайна ли

взаимосвязь? // Клиническая медицина.— 2005.— № 1.— С. 9—14.
13. Фадеенко Г.Д., Гриднев А.Е. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: пищеводные и внепищеводные проявления коморбидности.— К.: Бібліотека «Здоров'я України», 2014.— 367 с.
14. Barbas A.S., Downing T.E., Babsara K.R. et al. Chronic aspiration in murine model of asthma. Chronic aspiration shifts the immune response from Th1 to Th2 in murine model of asthma // Eur.J. Clin. Invest.— 2008.— Vol. 38.— P. 596—602.
15. Cheng T.K., Lam B., Lam K.F. Gastroesophageal reflux disease is associated with poor asthma control, quality of life, and psychological status in Chinese asthma patients // Chest.— 2009.— Vol. 135.— P. 1181..
16. Devendran N., Chauhan N., Armstrong D. et al. GERD and obesity: is the autonomic nervous system the missing link? // Crit. Rev. Biomed. Eng.— 2014.— Vol. 42 (1).— P. 17—24.
17. DiMango E., Holdrook J.T., Simpson E. et al. Effects of asymptomatic proximal and distal gastroesophageal reflux on asthma severity // Am. J. Respir. Grit. Care Med.— 2009.— Vol. 180.— P. 809.
18. Fass R., Gasiorowska A. Refractory GERD: What is it? // Curr. Gastroenthero.— 2008.— Vol. 2.— P. 252—257.
19. Tytgat G.N., Mocoll K., Tack J. et al. New algorithm for the treatment of gastroesophageal reflux desiase // Aliment. Pharmacol.— 2008.— Vol. 27.— P. 249—256.
20. Wersowska-Krolikowska K., Toporowska-Kovalska E., Krogulska A. Asthma and gastroesophageal reflux in children // Med. Sci. Monit.— 2002.— Vol. 8 (3).— P. 64—71.

О.А. Опарін, А.Г. Опарін, Г.Г. Ахвледіані, О.А. Лобунець
Харківська медична академія післядипломної освіти

Вплив актовегіну на ефективність лікування хворих гастроезофагеальною рефлюксною хворобою із супутньою бронхіальною астмою

Мета роботи — вивчити на тлі стандартної схеми лікування хворих гастроезофагеальною рефлюксною хворобою (ГЕРХ) із супутньою бронхіальною астмою (БА) вплив актовегіну на клінічний перебіг коморбідної патології, якість життя пацієнтів і стан оксидативного стресу, тобто рівень факторів агресії і захисту.

Матеріали та методи. Робота виконана відповідно до НДР кафедри терапії, ревматології та клінічної фармакології ХМАПО: «Патогенетичні механізми формування коморбідної патології у студентів, які страждають на ГЕРХ, та їх корекція» (держ. реєстр. № 0110U002441).

У дослідження були включені 52 пацієнти, що страждають на ГЕРХ із супутньою БА легкого та середнього ступеня тяжкості, які були розподілені за двома лікувальними групами. До першої (основної) групи увійшли 27 хворих у віці від 20 до 45 років (середній вік (32,3 ± 3,5) року), серед яких 16 (59,3 %) чоловіків і 11 (40,7 %) жінок, з тривалістю терміну захворювання від 1 до 5 років (середній термін (3,2 ± 0,56) року). Другу лікувальну групу склали 25 хворих у віці від 20 до 44 років (середній вік (31,9 ± 3,2) року), серед яких 15 (60 %) чоловіків і 10 (40 %) жінок, з тією ж тривалістю перебігу захворювання (середній термін (4,1 ± 0,58) року). Перша лікувальна група хворих отримувала стандартну терапію ГЕРХ та стандартну терапію БА, а також актовегін по 200 мг 2 рази на добу протягом 4 тиж. Пацієнти другої лікувальної групи (порівняння) отримували тільки стандартну терапію — інгібітори протонної помпи і бронхолітики в такому ж дозуванні протягом 28 днів. Діагноз ГЕРХ встановлювався згідно з Монреальським консенсусом (2006 р.) з урахуванням даних езофагогастродуоденоскопії, рентгеноскопії стравоходу та шлунка, а також результатів pH-метрії. Верифікацію діагнозу БА, визначення її форми і ступеня тяжкості здійснювали відповідно до рекомендацій ВООЗ (GJNA) та наказу МОЗ України (2013 р.) з урахуванням даних спірографії і рентгенографії органів грудної клітки. Оцінку якості життя проводили за допомогою уніфікованого опитувальника SF-36.

Стан окисного стресу оцінювали за рівнем дієнових кон'югатів (ДК); антиоксидантний захист — за вмістом (активністю) супероксиддисмутази (СОД). Рівень ДК у крові визначали спектрофлуориметричним методом. Визначення активності СОД у сироватці крові проводили колориметричним способом. Статистичну обробку проводили методом варіаційної статистики із застосуванням стандартних програм кореляційного аналізу з обчисленням середньостатистичних величин: M, m. Достовірність показників оцінювали за t-критерієм Стьюдента. Різницю вважали достовірною при $p < 0,05$. Для встановлення взаємозв'язку між показниками застосовували кореляційний аналіз з розрахунком коефіцієнта кореляції (r) та оцінкою його достовірності.

Результати та обговорення. Під час дослідження було встановлено, що у хворих обох груп у процесі лікування спостерігалося купірування (усунення) як типових стравохідних скарг ГЕРХ (печія, регургітація), так і симптомів супутньої БА (кашель, задишка, порушення дихання під час сну — напад задухи). Однак у хворих основної групи, які отримували додатково актовегін, терміни зникнення цих пульмонологічних та стравохідних симптомів були коротшими. Паралельно з поліпшенням цих показників до кінця курсу терапії ми констатували у хворих обох груп підвищення показників якості життя, поліпшення метаболічних процесів, тобто підвищення рівня активності СОД і зниження концентрації ДК, які з більшим ступенем достовірності проявлялися в групі хворих, які отримували додатково актовегін.

Висновки. У ході проведеного дослідження було достовірно встановлено, що включення актовегіну до стандартної схеми лікування хворих ГЕРХ із супутньою БА, нормалізуючи (активізуючи) перебіг метаболічних процесів та підвищуючи рівень якості життя пацієнтів, одночасно статистично достовірно скорочує терміни настання клінічної ремісії як основної, так і супутньої патології, не вимагаючи при цьому підвищення доз препаратів або їх заміни.

Ключові слова: гастроезофагеальна рефлюксна хвороба, бронхіальна астма, актовегін, оксидативний стрес.

O.A. Oparin, A.G. Oparin, G.G. Akhvlediani, O.A. Lobunets
Kharkov Medical Academy of Postgraduate Education

Effects of actovegin on the treatment efficacy of patients with gastroesophageal reflux disease with concomitant bronchial asthma

Objective — to study the actovegin effects on the clinical course of comorbid pathology, the quality of life of patients and the state of oxidative stress, that is, the level of aggression and protection factors, against the background of the standard treatment regimen in patients with gastroesophageal reflux disease (GERD) with concomitant bronchial asthma (BA).

Materials and methods. The work was carried out in accordance with the research work of the Department of Therapy, Rheumatology and Clinical Pharmacology of Kharkiv Medival Academy of Postgraduate Education (KhMAPE) «Pathogenetic mechanisms of formation of comorbid pathology in students suffering from GERD and their correction» (state registration N 0110U002441).

The study involved 52 patients suffering from GERD with concomitant BA of mild and moderate severity, who were divided into two treatment groups. The first (main) group included 27 patients aged 20 to 45 years (mean age (32.3 ± 3.5) years), among them 16 (59.3 %) men, 11 women (40.7 %), with the disease duration of 1 to 5 years (mean duration (3.2 ± 0.56) years). The second treatment group included 25 patients aged 20 to 44 years (mean age (31.9 ± 3.2) years), among them 15 (60 %) men, 10 women (40 %), with the same duration of the disease (4.1 ± 0.58) years). The first treatment group of patients received standard therapy of GERD and BA, as well as actovegin in a dose of 200 mg 2 times a day for 4 weeks. Patients of the second treatment group (comparison) received only standard therapy: pump inhibitors and bronchodilators at the same dose for 28 days. The GERD diagnosis was established according to the Montreal consensus (2006), taking into account esophagogastroduodenoscopy, fluoroscopy of the esophagus and stomach and pH-metry results. Verification of the diagnosis of BA, determination of its form and severity was carried out in accordance with the recommendations of the GEA (GJNA) and the order of the Ministry of Health of Ukraine (2013), taking into account the spirography and chest radiography. The quality of life was assessed using a SF-36 unified questionnaire.

The state of oxidative stress was assessed by the level of diene conjugates (DC); antioxidant protection for the superoxide dismutase (SOD) activity. The determination of the DC level was carried out in the blood with a spectrofluorometric method. The determination of the activity of SOD in the serum was carried out with colorimetric method. Statistical processing was carried out by the method of variation statistics using standard programs of correlation analysis with calculation of the average statistical values: M, m. The indices' significance was assessed according to Student's criterion. The difference was considered as significance at $p < 0.05$. To establish the relationship between the indicators, a correlation analysis was used to calculate the correlation coefficient (r) and an estimate of its significance.

Results and discussion. It has been established that among patients in both groups during treatment, there was a reduction (elimination) of typical as esophageal complaints of GERD (heartburn, regurgitation), and the symptoms of concomitant BA (cough, shortness of breath, respiratory disturbance during sleep — an attack of suffocation). However, in patients of the main group who received supplemental actovegin, the terms of elimination of these pulmonological and esophageal symptoms were shorter in all patients. In parallel with the improvement of these indices by the end of the course of therapy, the increased QoL, improved metabolic processes was observed in both groups, that is, an increase in the level of activity of SOD and in the concentration of DC, which were more pronounced in the group of patients, who received additional actovegin.

Conclusions. During the study it has been established that inclusion of actovegin in the standard treatment of patients with GERD with concomitant BA resulted in the significant normalization (activating) of the course of metabolic processes, increasing the parallel level of QOL of patients, significant reduction of the timing of clinical remission of both primary and associated pathology increase in the doses of drugs or their replacement.

Key words: gastroesophageal reflux disease, bronchial asthma, actovegin, oxidative stress.

DOI: http://doi.org/10.30978/UTJ2018-3-4-20

УДК 616.366-002+616.441-074:616-052+616.36-003.826-002+616.72-002-007.24+616.379-008.64

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

Стаття призерів науково-практичної конференції молодих вчених
(24 травня 2018 р., ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України»)

Особливості маркерів пошкодження печінки та ліпідного спектра крові у пацієнтів з неалкогольним стеатогепатитом, остеоартрозом та ожирінням

О.С. Хухліна,
О.Д. Ляхович,
О.С. Воєвідка,
Л.В. Каньовська,
О.В. Каушанська

ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет», Чернівці

Мета роботи — з'ясування особливостей перебігу неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) за коморбідності з остеоартрозом (ОА) та ожирінням шляхом вивчення інтенсивності провідних біохімічних синдромів НАСГ, а також імовірного впливу стану ліпідного спектра крові на перебіг вищевказаних захворювань.

Матеріали та методи. Обстежено 90 пацієнтів, яких було розподілено за трьома групами: першу групу (n = 30) склали хворі, які страждають на ОА колінних суглобів II—III ступеня за Kellgren і Lawrense з нормальною масою тіла (ІМТ = 21—25 кг/м^2), другу групу (n = 30) — пацієнти з НАСГ та ожирінням без ОА (ІМТ > 30 кг/м^2), третю групу (n = 30) — пацієнти з ОА, НАСГ та ожирінням (ІМТ більше 30 кг/м^2). Контрольну групу склали 30 здорових осіб відповідного віку. Середній вік хворих складав (62,3 ± 5,7) року.

Результати та обговорення. Особливістю клінічного перебігу НАСГ на тлі ожиріння та ОА є максимальне серед груп порівняння зростання активності аланінамінотрансферази (АлАТ) та аспартатамінотрансферази (АсАТ) у 2,1 та 3,0 разу ($p < 0,05$) порівняно з нормативною, коефіцієнта де Рітіса у 1,45 разу ($p < 0,05$), проти його зниження у пацієнтів з коморбідністю НАСГ та ожирінням у 1,21 разу ($p < 0,05$), інтенсивності синдрому холестазу ($p < 0,05$), більш виражені прояви білоксинтезувальної дисфункції печінки за зниження середнього вмісту альбумінів крові в 1,26 разу ($p < 0,05$). Крім того, спостерігалася тенденція до достовірного зниження вмісту загального білка у крові у 1,18 разу ($p < 0,05$). На присутність мезенхімально-запального синдрому вищої інтенсивності вказували: підвищення показника глобулінів у 1,29 разу ($p < 0,05$), збільшення показника тимолової проби у 1,46 разу ($p < 0,05$), а також зниження альбуміно-глобулінового коефіцієнта у 1,62 разу ($p < 0,05$).

Для хворих на НАСГ та ожиріння характерні наступні зміни ліпідного спектра крові: зростання вмісту в крові тріацилгліцеролів (у 1,78 разу; $p < 0,05$), достовірне зростання вмісту загального холестеролу (у 1,38 разу; $p < 0,05$) та проатерогенних ліпопротеїнів низької щільності (у 1,7 разу; $p < 0,05$), достовірне зниження протиатерогенних ліпопротеїнів високої щільності (у 1,66 разу; $p < 0,05$), які з приєднанням коморбідного остеоартрозу достовірно поглиблюються (у межах 1,5—2,0 разу; $p < 0,05$). За коморбідного перебігу НАСГ із ожирінням та ОА встановлено максимальне зростання індексу атерогенності (у 3,32 разу проти 2,91 разу за перебігу НАСГ на тлі ожиріння; $p < 0,05$).

Висновки. Таким чином, перебіг НАСГ із ожирінням та ОА у порівнянні з перебігом без ОА характеризується достовірно вищим ступенем біохімічної активності із зростанням коефіцієнта де Рітіса, інтенсивності синдрому холестазу, проявами білоксинтезувальної дисфункції, більшою активністю мезенхімально-запального синдрому, вищим ступенем гіперліпідемії проатерогенних та зниженням протиатерогенних фракцій ліпопротеїнів, що може сприяти прогресуванню фібротичних змін у печінці.

Ключові слова:
неалкогольний стеатогепатит, ожиріння, остеоартроз, ліпідний спектр, маркери пошкодження печінки.

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Ляхович Оксана Дмитрівна
аспірант кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб

58002, м. Чернівці,
пл. Театральна, 2
E-mail: ksiusuk@gmail.com

Стаття надійшла до редакції
18 вересня 2018 р.

На початку XXI ст. особливої актуальності у медицині набула проблема діагностики та лікування неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП), яка причинно-наслідково пов'язана з ожирінням, цукровим діабетом (ЦД) 2 типу, інсулінорезистентністю (ІР), гіперліпідемією та атеросклерозом. У 20—30% дорослого населення загальної популяції західних країн діагностовано НАЖХП, а в пацієнтів з ожирінням і ЦД поширеність НАЖХП становить 70—90% [9]. Водночас, більшість пацієнтів з НАЖХП, навіть хворі на ЦД, мають нормальну активність амінотрансфераз крові, тому лікарі не враховують імовірної можливості ураження печінки, а справжня поширеність НАЖХП не відома [6].

Згідно з рекомендаціями експертів, для діагностики НАСГ використовуються візуалізаційні методи, зокрема ультрасонографія (УСГ) із обчисленням гепаторенального індексу, та одночасне визначення показників наявності цитолітичного синдрому з обчисленням коефіцієнта де Рітіса. Найбільш характерним для НАСГ є підвищення активності аланінамінотрансферази (АлАТ) у 2—3 рази з одночасним показником співвідношення аспартатамінотрансферази (АсАТ)/АлАТ < 1. Зниження коефіцієнта де Рітіса < 1 є чутливим рутинним маркером інсулінорезистентності (ІР) у осіб з ожирінням і без нього. Підвищення АсАТ/АлАТ > 2 на тлі діагностованого у минулому НАСГ є несприятливою ознакою та розглядається як предиктор прогресування метаболічного синдрому і розвитку ЦД 2 типу [2]. Окремі дослідження виявили наявність кореляції між підвищенням активності АлАТ на тлі НАСГ та ризиком смертності, особливо в групі осіб старше 45 років [14].

Зміна активності амінотрансфераз унаслідок підвищення трансамінування амінокислот у печінці може передувати морфологічним ознакам жирової хвороби печінки [1]. Також слід враховувати, що підвищення активності АсАТ і АлАТ може зустрічатися не лише при патології печінки. У спеціальному огляді Американської гастроентерологічної асоціації, присвяченому підвищенню активності амінотрансфераз, наголошено, що активність АлАТ може змінюватися упродовж дня, тижня і під впливом фізичного навантаження [4].

Гіперінсулінемія та ІР, які розвиваються в осіб з надмірною масою тіла та ожирінням, гіперглікемією та дисліпідемією, є ключовими чинниками розвитку стеатозу печінки при ожирінні та ЦД [7].

Транзиторне підвищення вмісту ліпідів у цитоплазмі гепатоцитів у 2—5 разів може відбуватись у фізіологічних умовах після вживання жирної їжі та алкоголю, але через 2—3 доби в умовах дотримання дієти вміст ліпідів знижується до норми. При тривалому зберіганні ліпідів у печінці в концентрації понад 5% запускаються процеси, що зумовлюють розвиток НАЖХП [11]. При ожирінні збільшується надходження в печінку вищих жирних кислот (ВЖК), що призводить до накопичення ліпідів усередині гепатоцитів і формування стеатозу. Окиснення ВЖК супроводжується запальною реакцією, яка призводить до стеатогепатиту.

Останнім часом у світі спостерігається істотне збільшення захворюваності на метаболічний синдром (МС), тому зростає актуальність діагностики та ведення пацієнтів із НАЖХП на тлі МС, що характеризується розвитком остеоартрозу (ОА) [4], і як наслідок, високим рівнем інвалідизації пацієнтів унаслідок розвитку широкого спектра ускладнень. Проблема коморбідного перебігу НАСГ у хворих на ожиріння та ОА полягає у каскаді реакцій взаємообтяження, що призводить до прогресування всіх супутніх захворювань [12].

Мета роботи — з'ясування особливостей перебігу неалкогольного стеатогепатиту за коморбідності з остеоартрозом та ожирінням шляхом вивчення інтенсивності провідних біохімічних синдромів НАСГ, а також імовірного впливу стану ліпідного спектра крові на перебіг вищевказаних захворювань.

Матеріали та методи

Обстежено 90 пацієнтів, яких було розподілено за трьома групами: першу групу (n = 30) склали хворі, які страждають на ОА колінних суглобів II—III ступеня за Kellgren і Lawrense з нормальною масою тіла (ІМТ = 21—25 кг/м^2), другу групу (n = 30) — пацієнти з НАСГ та ожирінням без ОА (ІМТ > 30 кг/м^2), третю групу (n = 30) — пацієнти з ОА, НАСГ та ожирінням (ІМТ більше 30 кг/м^2). Контрольну групу склали 30 практично здорових осіб (ПЗО) відповідного віку. Середній вік хворих складав (62,3 ± 5,7) року.

Діагноз НАСГ встановлювали на підставі анамнестичних, клінічних, лабораторних даних, визначення сироваткових маркерів вірусів гепатиту В та С, результатів ультрасонографії за уніфікованим клінічним протоколом, затвердженим наказом МОЗ України № 826 від 06.11.2014 р., за наявності критеріїв виключення хронічного дифузного захворювання печінки вірусного, спадкового, автоімунного або медикаментозного генезу, як причини холестатичного або цитолітичного синдромів, з урахуванням МКХ 10-го перегляду. Діагноз ОА встановлювали на під-

Таблиця 1. Біохімічні показники пошкодження печінки у хворих на НАСГ за коморбідності з ОА та ожирінням (M ± m)

Показник	Практично здорові особи (n = 30)	ОА з нормальною масою тіла (n = 30) I група	НАСГ + ОЖ (n = 30) II група	НАСГ + ОЖ + ОА (n = 30) III група
АсАТ, Од/л	29,35 ± 1,39	35,48 ± 2,08	52,44 ± 3,00*#	87,16 ± 3,48*#□
АлАТ, Од/л	31,20 ± 1,82	31,67 ± 1,30	67,00 ± 1,78*#	64,22 ± 2,17*#□
Коеф. де Рітіса	0,94 ± 0,03	1,12 ± 0,04	0,78 ± 0,03*#	1,36 ± 0,03*#□
ЛФ, Од/л	102,82 ± 4,17	116,22 ± 5,02*	125,48 ± 4,84*#	232,17 ± 12,48*#□
ГГТП, Од/л	33,19 ± 1,39	39,44 ± 2,32*	48,25 ± 7,08*#	62,82 ± 3,44*#□
Білірубін загальний, мкмоль/л	17,86 ± 0,60	20,39 ± 1,41	27,26 ± 0,83*#	29,56 ± 1,50*#□
Білірубін прямий, мкмоль/л	4,35 ± 0,12	5,11 ± 0,16*	7,59 ± 0,17*#	8,57 ± 0,36*#□
Тимолова проба, у.о.	2,83 ± 0,15	3,15 ± 0,13*	3,50 ± 0,13*#	4,12 ± 0,16*#□
Заг. білок, г/л	76,2 ± 0,23	72,27 ± 0,28*	67,08 ± 0,21*#	64,51 ± 0,19*#□
Альбуміни, %	58,5 ± 0,23	54,94 ± 0,21*	51,14 ± 0,21*#	46,41 ± 0,24*#□
Глобуліни, %	41,5 ± 0,23	45,06 ± 0,21*	48,86 ± 0,21*#	53,59 ± 0,24*#□
А/Г коеф.	1,41 ± 0,01	1,22 ± 0,01*	1,05 ± 0,01*#	0,87 ± 0,01*#□

Примітка. *Різниця показників достовірна ($p < 0,05$) з групою практично здорових осіб; #різниця показників достовірна ($p < 0,05$) між групою I та групами II та III; □різниця показників достовірна ($p < 0,05$) між групами II та III. Так само в табл. 2.

ставі рекомендацій EULAR (2010) та наказу МОЗ України № 676 від 12.10.2006 р. «Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим із остеоартрозом» і протоколом МОЗ України № 263 від 11.04.2014 р. Наявність абдомінального ожиріння в пацієнтів встановлювалась на основі наказу МОЗ України № 16 від 14.01.2013 р. «Методичні рекомендації для лікарів загальної практики — сімейної медицини з приводу консультування пацієнтів щодо основних засад здорового харчування».

Окрім клінічних методів діагностики, визначали маркери пошкодження паренхіми печінки за змінами активності ферментів АлАТ, АсАТ, обчисленням коефіцієнта де Рітіса, γ-глутамілтрансферази (γ-ГТ), лужної фосфатази (ЛФ), вмістом у крові білірубіну та його фракцій. Ліпідний спектр крові вивчали за вмістом у крові загальних ліпідів, загального холестеролу (ХС), тріацилгліцеролів (ТГ), ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) та високої щільності (ЛПВЩ) за допомогою діагностичних стандартних наборів фірми Danush Ltd (Львів) [3]. Розраховували також індекс атерогенності (ІА) за співвідношенням вмісту загального ХС/ЛПВЩ [3].

Статистичну обробку результатів дослідження проводили на персональному комп'ютері за допомогою стандартних прикладних програм Microsoft Excel та SPSS Statistics 20 Multilingual. Оцінювали середні значення (M), похибку середньої арифметичної (т), достовірність відмінностей p за критерієм Стьюдента. Різницю показників при різних термінах дослідження вважали достовірною за $p < 0,05$. Для виявлення зв'язків між показниками застосовували парний кореляційний аналіз *tau-b* Кендалла.

Результати та обговорення

При аналізі біохімічних синдромів отримано наступні дані: у пацієнтів першої групи встановлено тенденцію до підвищення активності АсАТ на 20,0 % ($p > 0,05$), що свідчить, імовірно, про наявність у даних пацієнтів біліарної дисфункції або наслідки вживання нестероїдних протизапальних засобів з приводу ОА, а також тенденцію до збільшення коефіцієнта де Рітіса на 19,1 % ($p > 0,05$).

У пацієнтів другої групи встановлено більш виражене підвищення середніх показників активності АлАТ у сироватці крові — у 2,15 разу ($p < 0,05$), а активність АсАТ перевищувала показник у ПЗО у 1,79 разу ($p < 0,05$) відповідно. Характерним було зниження коефіцієнта де Рітіса у 1,21 разу ($p < 0,05$), що за відсутності позитивних маркерів вірусів гепатиту В та С у сироватці крові, вказує на неалкогольне дисметаболічне та запальне захворювання печінки.

У хворих третьої групи синдром цитолізу був інтенсивнішим, оскільки активність АлАТ перевищила показник у ПЗО в 2,06 разу ($p < 0,05$), а активність АсАТ — у 2,97 разу ($p < 0,05$), що призвело до зростання коефіцієнта де Рітіса у 1,45 разу ($p < 0,05$) у порівнянні з ПЗО (табл. 1), на тлі приєднання до вже наявних дисметаболічних змін токсичного впливу ліків.

Про наявність біліарної дисфункції у пацієнтів першої групи свідчило підвищення активності ЛФ на 13,1 % та ГГТ — на 18,7 %. Водночас, у пацієнтів другої групи ЛФ та ГГТ зросли більш інтенсивно: відповідно у 1,22 та 1,45 разу ($p < 0,05$). Найвищі показники активності ЛФ встановлено у пацієнтів третьої групи — у 2,26 разу більше в порівнянні з ПЗО ($p < 0,05$).

Таблиця 2. Показники ліпідограми у хворих на НАСГ за коморбідності із ОА та ожирінням (M ± m)

Показник	Практично здорові особи (n = 30)	ОА з нормальною масою тіла (n = 30) I група	НАСГ + ОЖ (n = 30) II група	НАСГ + ОЖ + ОА (n = 30) III група
ЗХС, ммоль/л	4,71 ± 0,07	4,86 ± 0,22	6,49 ± 0,27*#	6,88 ± 0,25*#□
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,54 ± 0,02	1,39 ± 0,14	0,93 ± 0,04*#	0,87 ± 0,04*#□
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,40 ± 0,18	2,83 ± 0,16	4,08 ± 0,29*#	4,76 ± 0,13*#□
ТГ, ммоль/л	1,57 ± 0,04	1,80 ± 0,21	2,80 ± 0,94*#	3,21 ± 0,11*#□
Коеф. атерогенності	2,07 ± 0,06	2,54 ± 0,39	6,03 ± 0,40*#	6,87 ± 0,38*#□

Крім того, активність γ-ГТ також зростала максимально — у 1,89 разу ($p < 0,05$) (див. табл. 1).

Вміст загального білірубіну у хворих другої і третьої групи перевищував нормативні показники у 1,53 та 1,66 разу відповідно ($p < 0,05$). Слід зазначити, що рівень загального білірубіну в крові зростав у всіх групах порівняння завдяки підвищенню обох його фракцій: кон'югованої — у першій групі у 1,18 разу, у другій групі у 1,75 разу, в третій групі — у 1,97 разу ($p < 0,05$), а також некон'югованої (див. табл. 1).

Вияви білоксинтезувальної дисфункції печінки було встановлено у хворих усіх груп за зниження середнього вмісту альбумінів крові (у 1,07; 1,14; 1,26 разу відповідно). Крім того, спостерігалася тенденція до достовірного зниження вмісту загального білка у крові: у першій групі в 1,05, у другій — у 1,14 та третій — у 1,18 разу ($p < 0,05$). На присутність мезенхімально-запального синдрому вказували підвищення показника глобулінів у групах порівняння, особливо за коморбідного перебігу НАСГ, ожиріння та ОА, — у 1,29 разу ($p < 0,05$), збільшення показника тимолової проби у першій групі — в 1,11, другій — у 1,24 та третій — у 1,46 разу ($p < 0,05$), а також зниження альбуміно-глобулінового коефіцієнта: у першій групі — у 1,16, другій — у 1,34 та третій — у 1,62 разу ($p < 0,05$) відповідно (див. табл. 1).

Дослідження ліпідного спектра крові у пацієнтів обстежуваних груп показало низку подібних змін (табл. 2). Вміст у крові загального ХС у хворих другої і третьої групи вказує на його достовірне зростання у 1,38 та 1,46 разу ($p < 0,05$) у порівнянні з ПЗО, у той час як у пацієнтів першої групи зміни були недостовірними ($p > 0,05$). Істотне зростання концентрації в крові ТГ (відповідно у 1,78 та 2,05 разу ($p < 0,05$)) зареєстроване нами у другій і третій групах хворих, у той час як у пацієнтів першої групи зміни були недостовірними ($p > 0,05$) (див. табл. 2). Тобто, вміст у крові ТГ за коморбідного перебігу НАСГ із ОА та ожирінням був достовірно вище, ніж у хворих на НАСГ із ожирінням та у пацієнтів з ОА та нормальною масою тіла.

Дослідження концентрації в крові проатерогенних фракцій ліпопротеїнів вказує на низку достовірних змін: концентрація ЛПНЩ у пацієнтів першої групи була недостовірно вище показника контролю в 1,18 разу ($p > 0,05$), а у пацієнтів другої і третьої групи встановлено достовірне зростання ЛПНЩ — у 1,78 та 2,05 разу ($p < 0,05$) відповідно, з наявністю достовірної статистичної різниці між групами (див. табл. 2). Слід також вказати на той факт, що із зростанням ступеня активності цитолізу вміст у крові ХС та ЛПНЩ знижувався у хворих на НАСГ із ожирінням, однак за додаткової коморбідності з ОА — зростав, що може бути важливим прогностичним чинником прогресування атеросклерозу у цих хворих.

Концентрація у крові протиатерогенних ліпопротеїнів — ЛПВЩ у пацієнтів другої і третьої групи була достовірно нижчою в порівнянні з контролем (див. табл. 2): у хворих другої групи — у 1,66, третьої — у 1,77 разу ($p < 0,05$). Як показали результати дослідження, максимальне пригнічення синтезу ЛПВЩ спостерігалося у пацієнтів третьої групи, що свідчить про мінімальний рівень захисту ендотелію судин від агресії вільними радикалами та атерогенними фракціями ліпідів крові. Наслідком зазначених змін стало істотне зростання індексу атерогенності у хворих другої і третьої групи спостереження: другої — у 2,91, третьої — у 3,32 разу ($p < 0,05$), з максимальними змінами показника у пацієнтів з НАСГ, ОА та ожирінням, що вказує, з одного боку, на наявність істотних факторів ризику прогресування атеросклерозу у цих хворих на тлі ожиріння, а з іншого — на сприятливу патогенетичну ситуацію щодо прогресування НАСГ.

Проведений бінарний кореляційний аналіз між показниками ліпідного спектра крові та ступенем біохімічної активності, інтенсивності синдрому холестазу, які ми оцінювали за активністю ферментів, показує, що найбільший вплив на ступінь біохімічної активності у хворих на НАСГ із супутніми ОА та ожирінням справляє вміст у крові загального ХС та ЛПНЩ. Так, встановлено прямий потужний кореляційний зв'язок

між вмістом у крові загального ХС та ЛПНЩ та активністю АСТ (r = 0,46; r = 0,57; p < 0,01 відповідно); активністю ЛФ (r = 0,46; r = 0,56; p < 0,01 відповідно) та γ-ГТ (r = 0,45; r = 0,60; p < 0,01). Зв'язок дещо меншої сили встановлено між вмістом у крові ТГ та активністю АСТ (r = 0,45; p < 0,01), ЛФ (r = 0,43; p < 0,01) та γ-ГТ (r = 0,43; p < 0,01).

У той же час наявність зворотного кореляційного зв'язку встановлено між вмістом ХС ЛПВЩ та активністю АСТ (r = – 0,46; p < 0,01), ЛФ (r = – 0,43; p < 0,01) та γ-ГТ (r = – 0,49; p < 0,01).

Причиною прогресування метаболічного синдрому у пацієнтів з поєднаною патологією є ліпідний дистрес-синдром із зростанням у крові загального ХС, ТГ, дефіцитом антиатерогенних ЛПВЩ. Провідну роль у розвитку та прогресуванні стеатогепатиту відіграє зростання в крові проатерогенних ЛПНГ.

Таким чином, перебіг НАСГ із ожирінням та ОА характеризується достовірно вищою частотою виникнення та інтенсивністю клінічних синдромів, ступенем біохімічної активності, що може призводити до прогресування фібротичних змін у печінці. Для хворих на НАСГ з ожирінням характерні наступні зміни ліпідного спектра крові: зростання вмісту в крові ТГ (у 1,78 разу; p < 0,05), достовірне зростання вмісту ЗГ (у 1,38 разу; p < 0,05) та проатерогенних ЛПНЩ (у 1,7 разу; p < 0,05), достовірне зниження протиатерогенних ЛПВЩ (у 1,66 разу; p < 0,05), які з приєднанням коморбідного остеоартрозу достовірно поглиблюються (у межах 1,5—2,0 разу; p < 0,05). За коморбідного перебігу НАСГ, ожиріння та ОА встановлено максимальне зростання індексу атерогенності (у 3,32 проти 2,91 разу за перебігу НАСГ на тлі ожиріння; p < 0,05).

Висновки

Перебіг НАСГ із ожирінням та ОА порівняно з перебігом без ОА характеризується достовірно вищим ступенем біохімічної активності із зростанням коефіцієнта де Рітіса, інтенсивності синдрому холестазу, проявами білоксинтезувальної дисфункції, більшою активністю мезенхімально-запального синдрому, вищим ступенем гіперліпідемії проатерогенних та зниженням протиатерогенних фракцій ліпопротеїнів, що може сприяти прогресуванню фібротичних змін у печінці.

Перспективи подальших досліджень у даному напрямку полягають у розробці шляхів корекції виявлених порушень ліпідного спектра крові у хворих з полікомпонентною коморбідністю НАСГ із ожирінням та ОА.

Конфлікту інтересів немає. Участь авторів: *концепція та дизайн дослідження — О.С. Хухліна; збір даних — О.Д. Ляхович, Л.В. Каньовська, О.В. Каушанська; аналіз та інтерпретація даних — О. Д. Ляхович, О.С. Воєвідка; редагування статті — О.С. Хухліна, Л.В. Каньовська, О.В. Каушанська, О.С. Воєвідка; затвердження статті — О.С. Хухліна.*

Список літератури

1. Бабак О.Я. Клиническое значение и диагностическая тактика при повышении уровня трансаминаз в сыворотке крови при отсутствии клинических проявлений // Мистецтво лікування.— 2006.— № 8.— С. 7—13.
2. Драпкина О.М., Костюкевич М.В. Роль интерниста в лечении неалкогольной жировой болезни печени // Российские медицинские вести.— 2012.— № 17 (2).— С. 32—39.
3. Магаляс В.М., Міхєєв А.О., Роговий Ю.Є. та ін. Сучасні методики експериментальних та клінічних досліджень центральної науково-дослідної лабораторії Буковинської державної медичної академії: навч.-метод. посіб. Чернівці: Буковинська державна медична академія, 2001.— 42 с.
4. Терещенко Ю.А., Терещенко С.Ю. Бессимптомное повышение активности сывороточных аминотрансфераз: этапы диагностического поиска // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.— 2014.— № 24 (1).— С. 29—38.
5. Успенский Ю.П., Балукова Е.В. Метаболический синдром и неалкогольный стеатогепатит: причинно-следственный континуум // Гастроэнтерология.— 2009.— № 1. —С. 41—45.
6. Фадєєнко Г.Д., Несен А.О. Коморбідність та інтегративна роль терапії внутрішніх органів // Укр. тер. журн.— 2015.— № 2.— С. 7—15.
7. Хухліна О.С., Мандрик О.Є., Антонів А.А. Ефективність комплексного застосування гепадифу, езетролу та фозиноприлу при неалкогольному стеатогепатиті у пацієнтів із гіпертонічною хворобою II стадії // Запорожский мед. журн.— 2013.— № 5.— С. 60—63.
8. Хухліна О.С., Мандрик О.Є., Антонів А.А., Нечипай Ж.А. Діагностичні маркери фіброзування печінки у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки, поєднану з гіпертонічною хворобою та ожирінням // Вісник проблем біології і медицини.— 2013.— № 1 (3) — С. 250—253.
9. Bohinc B.N., Diehl A.M. Mechanisms of Disease Progression in NASH: new paradigms // Clin. Liver. Dis.— 2012.— Vol. 16 (3).— P. 549—565. doi:10.1016/j.cld.2012.05.002.
10. Chalasani N., Younossi Z., Lavine J.E. et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by he American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. Hepatology.— 2012.— Vol. 55 (6).— P. 2005—2023. doi:10.1002/hep.25762.
11. Dunn W., Xu R., Wingard D.L. et al. Suspected nonalcoholic fatty liver disease and mortality risk in a population-based cohort study // Am. J. Gastroenterol.— 2008.— Vol. 103 (9).— P. 2263—2271. doi:10.1111/j.1572-0241.2008.02034.x.
12. Fracanzani A.L., Valenti L., Bugianesi E. et al. Risk of severe liver disease in nonalcoholic fatty liver disease with normal aminotransferase levels: a role for insulin resistance and diabetes // Hepatology.— 2008.— Vol. 48 (3).— P. 792—798. doi:10.1002/hep.22429.
13. Gabriel S.E., Michaud K. Epidemiological studies in incidence, prevalence, mortality and comorbidity of the rheumatic diseases // Arthritis. Res. Ther.— 2009.— Vol. 11 (3).— P. 229. doi:10.1186/ar2669.
14. Levene A.P., Goldin R.D. The epidemiology, pathogenesis and histopathology of fatty liver disease // Histopathology.— 2012.— Vol. 61 (2).— P. 141—152. doi:10.1111/j.1365-2559.2011.04145.x.
15. Torres D.M., Williams C.D., Harrison S.A. Features, diagnosis, and

treatment of nonalcoholic fatty liver disease // Clin. Gastroenterol. Hepatol.— 2012.— Vol. 10 (8).— P. 837—858. doi:10.1016/j.cgh.2012.03.011.
16. Vernon G., Baranova A., Younossi Z.M. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis in adults // Aliment Pharmacol. Ther.— 2011.— Vol. 34 (3).— P. 274—285. doi:10.1111/j.1365-2036.2011.04724.x.

О.С. Хухлина, О.Д. Ляховыч, О.С. Воевидка, Л.В. Каневская, Е.В. Каушанская
ВГУЗ «Буковинский государственный медицинский университет», Черновцы

Особенности маркеров повреждения печени и липидного спектра крови у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом, остеоартрозом и ожирением

Цель работы — определение особенностей течения неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) при коморбидности с остеоартрозом (ОА) и ожирением путем изучения интенсивности ведущих биохимических синдромов НАСГ, а также вероятного воздействия состояния липидного спектра крови на течение вышеуказанных заболеваний.

Материалы и методы. Обследовали 90 пациентов, распределив их на три группы: первую группу (n = 30) составили больные ОА коленных суставов II—III степени по Kellgren и Lawrense с нормальной массой тела (ИМТ = 21—25 кг/м^2), вторую группу (n = 30) — пациенты с НАСГ и ожирением без ОА (ИМТ > 30 кг/м^2), третью группу (n = 30) — пациенты с ОА, НАСГ и ожирением (ИМТ более 30 кг/м^2). Контрольную группу составили 30 здоровых лиц соответствующего возраста. Средний возраст больных составил (62,3 ± 5,7) года.

Результаты и обсуждение. Особенностью клинического течения НАСГ на фоне ожирения и ОА является максимальное среди групп сравнения возрастание активности аланинаминотрансферазы (АлАТ) и аспартатаминотрансферазы (АсАТ) в 2,1 и 3,0 раза ($p < 0,05$) по сравнению с нормативной, коэффициента де Ритиса в 1,45 раза ($p < 0,05$) против его снижения у пациентов с НАСГ и ожирением в 1,21 раза ($p < 0,05$), интенсивности синдрома холестаза ($p < 0,05$), более выраженные проявления белоксинтезирующей дисфункции печени при снижении среднего содержания альбуминов крови в 1,26 раза ($p < 0,05$). Кроме того, наблюдалась тенденция к достоверному снижению содержания общего белка в крови в 1,18 раза ($p < 0,05$). На присутствие мезенхимально-воспалительного синдрома наиболее высокой интенсивности указывали: повышение показателя глобулинов в 1,29 раза ($p < 0,05$), показателя тимоловой пробы в 1,46 раза ($p < 0,05$), а также снижение альбумино-глобулинового коэффициента в 1,62 раза ($p < 0,05$).

Для больных с НАСГ с ожирением характерны следующие изменения липидного спектра крови: повышение содержания в крови триацилглицеролов (в 1,78 раза; $p < 0,05$), вероятный рост содержания общего холестерина (в 1,38 раза; $p < 0,05$) и проатерогенных липопротеинов низкой плотности (в 1,7 раза; $p < 0,05$), достоверное снижение противоатерогенных липопротеинов высокой плотности (в 1,66 раза; $p < 0,05$), которые с присоединением коморбидного остеоартроза, вероятно, усугубляются (в пределах 1,5—2,0 раза; $p < 0,05$). При коморбидном течении НАСГ, ожирения и ОА установлен максимальный рост индекса атерогенности (в 3,32 раза против 2,91 раза при течении НАСГ на фоне ожирения; $p < 0,05$).

Выводы. Таким образом, течение НАСГ с ожирением и ОА по сравнению с течением без ОА характеризуется достоверно более высокой степенью биохимической активности с ростом коэффициента де Ритиса, интенсивности синдрома холестаза, проявлениями белоксинтезирующей дисфункции, большей активностью мезенхимально-воспалительного синдрома, высокой степенью гиперлипидемии проатерогенных и снижением противоатерогенных фракций липопротеинов, что может способствовать прогрессированию фибротических изменений в печени.

Ключевые слова: неалкогольный стеатогепатит, ожирение, остеоартроз, липидный спектр, маркеры повреждения печени.

O.S. Khukhlina, O.D. Liakhovych, O.S. Voyevidka, L.V. Kaniovska, O.V. Kaushanska
SHEE «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi

The peculiarities of liver damage markers and lipid blood spectrum in patients with nonalcoholic steatohepatitis, osteoarthritis and obesity

Objective — to reveal the peculiarities of the course of nonalcoholic steatohepatitis (NASH) in comorbidity with osteoarthritis (OA) and obesity (OB) based on the study the blood lipid profile effects on the diseases' course.

Material and methods. The investigations involved 90 patients, who were divided into three groups: group I (n = 30) consisted of patients suffering from OA II—III stages according to Kellgren and Lawrence classification with normal body mass (BMI = 21—25 kg/m^2), group II (n = 30) — patients with NASH and OB without OA (BMI > 30 kg/m^2), group III (n = 30) included patients with OA with NASH and OB (BMI more than 30 kg/m^2). The control group consisted of 30 healthy individuals of the corresponding age. The average age of patients was (62.3 ± 5.7) years.

Results and discussion. The peculiarity of the NASH clinical course against the background of OB and OA is the highest among the comparing groups growth of the activity of AlAT and AsAT in 2.1 and 3.0 times ($p < 0.05$) compared with the normative ones; with a growth of the de Ritis factor in 1.45 times ($p < 0.05$) against its decrease in patients with comorbidity of NASH and OB in 1.21 times ($p < 0.05$); higher intensity of cholestasis syndrome ($p < 0.05$); more pronounced manifestations of protein synthesizing liver dysfunction, with a decrease in the average of blood albumin

content in 1.26 times ($p < 0.05$). In addition, there was a tendency for a possible decrease in the total protein content in the blood in 1.18 times ($p < 0.05$). The presence of mesenchymal-inflammatory syndrome of higher intensity indicated: an increase in the level of globulins in 1.29 times, an increase of the thymol test in 1.46 times, as well as a decrease in the albumin-globulin coefficient in 1.62 times ($p < 0.05$).

For patients with nonalcoholic steatohepatitis, osteoarthritis and OB, the following changes in the lipid profile of the blood are: the increase in the content of triacylglycerols in the blood (in 1.78 times, $p < 0.05$), the probable increase in the content of total cholesterol (1.38 times, $p < 0.05$) and low-density proatherogenic lipoproteins (1.7 times, $p < 0.05$), probable reduction of high-density anti-atherogenic lipoproteins (1.66 times, $p < 0.05$), which are likely to deepen with the addition of comorbid osteoarthritis (within 1.5—2.0 times, $p < 0.05$). For the comorbid flow of NASH and OB and OA, the maximum growth of the index of atherogeny was established (3.32 times against 2.91 times due to course of NASH with OB, $p < 0.05$).

Conclusions. Thus, the course of NASH with OB and OA in comparison with the course without OA is characterized by a significantly higher degree of biochemical activity with increasing de Ritis coefficient, intensity of cholestasis syndrome, manifestations of dysfunction in the protein synthesis function, increased activity of mesenchymal-inflammatory syndrome, higher degree of hyperlipidemia, proatherogenic and decreased antiatherogenic fractions lipoproteins which can contribute to the progression of fibrotic changes in the liver.

Key words: nonalcoholic steatohepatitis, obesity, osteoarthritis, lipid spectrum, markers of liver damage.

УДК 616.127-005.4: 615.272.4:579.864.1

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

Гіполіпідемічна ефективність пробіотика *Lactobacillus plantarum* у пацієнтів з ішемічною хворобою серця

В.П. Шипулін, В.В. Чернявський, А.В. Неверовський, Л.М. Парунян

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

Мета роботи — оцінка гіполіпідемічного ефекту пробіотиків на основі *Lactobacillus plantarum* шляхом порівняння ефективності комбінації вказаного пробіотика та симвастатину з монотерапією симвастатином у пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС).

Матеріали та методи. Досліджувану популяцію складали пацієнти обох статей у віці 30—70 років з ІХС та дисліпідемією, дослідження було проведене як відкрите, порівняльне, рандомізоване, паралельне. 46 пацієнтів були розподілені на дві групи: основна, в якій призначався пробіотик на основі *Lactobacillus plantarum* та симвастатин у дозі 20 мг, і контрольна, де призначалась монотерапія симвастатином у дозі 20 мг. Дослідження тривало 13 тиж та включало 5 візитів: перші 2 скринінгові, наступні 3 — через 4, 8, 12 тиж лікування досліджуваними препаратами, протягом яких оцінювались показники ліпідограми. Первинними кінцевими змінними ефективності були рівні загального холестерину (ЗХ) та ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) на момент завершення дослідження.

Результати та обговорення. Через 12 тиж спостерігалось статистично достовірне зниження рівня ЗХ ($p = 0,038$) та ЛПНЩ ($p = 0,047$) в основній групі порівняно з контрольною, при цьому критеріїв ефективності (зниження вихідного рівня ЗХ та ЛПНЩ через 12 тиж на 20% і більше) вдалось досягти у пацієнтів основної групи (24,3 та 31% відповідно), на відміну від контрольної групи (11,9 та 13,4% відповідно). Суттєвих змін показників ліпопротеїнів високої щільності та тригліцеридів при порівнянні комбінованої терапії та монотерапії симвастатином виявлено не було. Такі результати вказують на те, що пробіотичні бактерії *Lactobacillus plantarum* мають додатковий гіпохолестеринемічний ефект.

Висновки. Комбінація симвастатину та пробіотика на основі *Lactobacillus plantarum* є більш ефективною в зниженні рівнів ЗХ та ЛПНЩ в порівнянні з монотерапією симвастатином у пацієнтів з ІХС та дисліпідемією. Отже, застосування пробіотиків на основі *Lactobacillus plantarum* може бути рекомендоване як додаткова або альтернативна гіполіпідемічна терапія.

Ключові слова:
ішемічна хвороба серця, дисліпідемія, пробіотик, *Lactobacillus plantarum*.

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Неверовський Артем Валерійович
ст. лаборант кафедри внутрішньої медицини № 1

01601, м. Київ, бульв. Т. Шевченка, 13
E-mail: artemneverovskiy@gmail.com

Стаття надійшла до редакції
5 вересня 2018 р.

Захворювання серцево-судинної системи (ЗССС) — одна з головних причин смерті в усьому світі, а саме 17,7 млн смертельних випадків на рік, переважно внаслідок ішемічної хвороби серця (ІХС) та інсульту [27]. При цьому в Європі на їх частку припадає 45% смертей, більш високі показники спостерігаються в країнах Центральної та Східної Європи [26].

Основними факторами серцево-судинного ризику (ССР) є дисліпідемія, артеріальна гіпертензія, куріння, ожиріння та інші. Підвищення рівнів загального холестерину (ЗХ) та ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) відіграють основну роль у прогресуванні ЗССС, причому зниження ЛПНЩ на кожний 1,0 ммоль/л приводить до зменшення серцево-судинної смертності та нефатального інфаркту міокарда на 25% [16]. Для корекції дисліпідемії первинними є немедикаментозні

втручання, які полягають у застосуванні здорової дієти та фізичної активності, однак вони є ефективними в разі низького та середнього ССР за шкалою SCORE [1]. Проте у пацієнтів з вищими рівнями ССР та високими цифрами ЛПНЩ необхідне додаткове фармакологічне лікування, спрямоване на зниження ЗХ та ЛПНЩ. Згідно сучасних клінічних рекомендацій, серед ліпідознижуючих препаратів рекомендованими в якості першої лінії є інгібітори 3-гідрокси-3-метил-КоА-редуктази — статини. Проте в низці випадків не вдається досягнути цільових рівнів ЗХ та ЛПНЩ, до того ж, їх застосування навіть у середніх дозах може призводити до підвищення активності печінкових трансаміназ (АЛТ, АСТ), міалгій та міопатій, що є причиною відміни цих медикаментів [1, 16]. Зважаючи на це, актуальним є пошук новітніх шляхів корекції дисліпідемії як у монотерапії, так і в ад'ювантній терапії на додачу до статинів.

Протягом останніх років активно вивчається вплив мікробіома на різноманітні фактори ССР [11—13]. Особливої уваги заслуговує корекція мікробіома шляхом застосування пробіотиків, які впливають на обмін холестерину. У низці експериментальних досліджень на тваринах [10, 29] та клінічних досліджень за участю людей [19, 20, 24] було виявлено, що різноманітні штами бактерій у складі пробіотиків при їх застосуванні знижують рівні ЗХ та ЛПНЩ, тригліцеридів (ТГ) та підвищують рівень ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ). До того ж, якісний та кількісний склад людського мікробіома та його корекція пробіотиками, за попередніми даними, здатні модифікувати ліпідознижуючу ефективність статинів [8, 25].

Були запропоновані різноманітні механізми ліпідознижуючого ефекту пробіотиків, які є видо- та штамоспецифічними [7, 18]. Одним з головних та найбільш дієвих механізмів є збільшення виведення з калом холестерину з жовчними кислотами за рахунок продукції гідролази жовчних солей (BSH-bile salt hydrolase). Одним з представників BSH-продукуючих пробіотичних бактерій є *Lactobacilli*. В експериментальних та клінічних дослідженнях застосування цих пробіотичних бактерій сприяло суттєвому зниженню рівнів ЗХ та ЛПНЩ та підвищенню ЛПВЩ [3, 4, 28]. При цьому деякі автори зазначають, що *Lactobacilli* підвищують ефективність статинів [8]. Крім впливу на обмін холестерину, *Lactobacilli*-вмісні пробіотики показали ефективність в модифікації інших чинників ССР: ожиріння, артеріальної гіпертензії, метаболічного синдрому [14, 22, 23]. Однак їх застосування потребує подальшого вивчення, особливо в клінічних дослідженнях, оскільки наявних даних поки що недостатньо для прийняття впевненого рішення щодо використання в клінічній практиці у пацієнтів з дисліпідемією.

Серед альтернативних шляхів покращення ліпідного профілю заслуговує на увагу й застосування полікозанолу — суміші первинних аліфатичних спиртів, отриманих з цукрової тростини. Ефект полікозанолу полягає у збільшенні рівня ЛПВЩ та покращенні їх функціональної активності за рахунок пригнічення протеїну — переносника холестеринового ефіру. Крім того, його використання сприяє зниженню артеріального тиску [2, 5, 9]. Також низка досліджень виявили, що комбіноване застосування статинів та полікозанолу покращує терапевтичну відповідь на статинотерапію за рахунок зниження рівня PCSK9 [6].

Мета роботи — порівняльна оцінка гіполіпідемічного ефекту та переносимості комбінації препаратів: капсул, що містять живу активну культуру *Lactobacillus plantarum* у кількості $2 \cdot 10^9$ КУО та полікозанол 10 мг в одній капсулі, і таблеток, що містять симвастатин у дозі 20 мг, з монотерапією препаратом симвастатин у дозі 20 мг у пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС) та дисліпідемією.

Завдання дослідження:

1. Оцінити переносимість та безпечність призначення комбінації досліджуваних препаратів у пацієнтів з ІХС та дисліпідемією протягом 12 тиж.
2. Оцінити вплив комбінації досліджуваних препаратів на рівні ЗХ, ЛПНЩ, ЛПВЩ, ТГ у плазмі крові пацієнтів з ІХС та дисліпідемією протягом 12 тиж.
3. Порівняти отримані результати в досліджуваних групах, оцінити статистичну достовірність.

Матеріали та методи

Клінічне дослідження було проведено відповідно до Закону України «Про лікарські засоби», вимог Good Clinical Practice (належна клінічна практика), етичних принципів Хельсінської декларації. Письмова інформована згода на участь у дослідженні отримувалась від усіх пацієнтів перед початком дослідження.

Досліджувану популяцію складали пацієнти обох статей у віці 30—70 років з ІХС та дисліпідемією. Критеріями включення були: чоловіки та жінки віком 30—70 років включно; встановлена ІХС; рівень ЛПНЩ ≥ 3,0 ммоль/л; рівень ЗХ > 5,0 ммоль/л; пацієнти, що раніше не отримували статини або отримували їх більш ніж за 6 міс до скринінгу; для жінок репродуктивного

віку — негативний результат тесту на вагітність; інформована письмова згода. Критеріями виключення були: підвищена чутливість до досліджуваних препаратів; прийом будь-яких гіполіпідемічних препаратів протягом 4 тиж до скринінгу; вагітність та лактація; рівень ЗХ ≥ 9,0 ммоль/л або ТГ > 4,5 ммоль/л; вторинні форми дисліпідемії; нестабільна стенокардія напруження, хронічна серцева недостатність III—IV ФК за NYHA, гіпертрофічна кардіоміопатія; індекс маси тіла (ІМТ) ≥ 32 кг/м^2; хронічне захворювання печінки з елевацією печінкових трансаміназ більше 3 верхніх меж норм; гострі захворювання протягом 2 міс до початку дослідження; міопатія; ендокринні захворювання; артеріальна гіпотензія; зловживання алкоголем; одночасний прийом активних інгібіторів CYP3A4; участь в інших клінічних дослідженнях.

Дизайн дослідження. Характеристики дослідження: відкрите, порівняльне, рандомізоване, паралельне. Дослідження проводилось у два етапи: етап скринінгу тривалістю до 5 діб та етап терапії досліджуваними препаратами тривалістю 12 тиж. Пацієнти спостерігались в амбулаторному режимі та відвідували дослідницький центр у заплановані дати візитів. Допускалося відхилення від запланованих дат візитів на 1—2 доби.

Протягом жовтня—грудня 2017 р. 62 потенційних учасники дослідження пройшли етап скринінгу, серед яких 46 пацієнтів було відібрано для подальшої участі в клінічному дослідженні та рандомно розподілено за допомогою програми Excel у співвідношенні 1 : 1 на дві групи: основну та контрольну. Під час етапу терапії з дослідження вибули 6 пацієнтів за особистими обставинами. Повністю завершили всі етапи дослідження 40 пацієнтів (17 чоловіків, 23 жінки).

Лікування досліджуваними препаратами проводилось на тлі базисної терапії основного кардіологічного захворювання (β-блокатори, блокатори кальцієвих каналів, інгібітори АПФ/блокатори рецепторів ангіотензину II, діуретики, ацетилсаліцилова кислота). Протягом дослідження не дозволявся прийом наступних медикаментів: пребіотики, пробіотики, антибіотики, послаблюючі засоби, інші гіполіпідемічні препарати. Учасники дослідження були проінструктовані стосовно дотримання ними стандартної дієти, без суттєвих змін протягом дослідження.

Пацієнти основної групи отримували комбінацію досліджуваних препаратів: капсули, що містять живу активну культуру *Lactobacillus plantarum* у кількості $2 \cdot 10^9$ КУО та полікозанол 10 мг в одній капсулі, по 1 капсулі 1 раз на добу, та таблетки, що містять симвастатин у дозі 20 мг, по 1 таблетці 1 раз на добу (пробіотик виробництва ТОВ «Фармацевтичний завод «Біофарма»; таблетки симвастатину — препарат «Зокор» у дозі 20 мг виробництва компанії «Merk Sharp & Dohme Idea Inc»).

Пацієнти контрольної групи отримували: таблетки, що містять симвастатин у дозі 20 мг, по 1 таблетці 1 раз на добу (таблетки симвастатину — препарат «Зокор» у дозі 20 мг виробництва компанії «Merk Sharp & Dohme Idea Inc»).

Графіки візитів та виконувані обстеження. Дослідження включало 5 візитів: перші 2 візити відповідали скринінговому етапу, наступні 3 візити — етапу лікування (через 4, 8 та 12 тиж від початку прийому досліджуваних препаратів). Збір анамнезу, отримання письмової інформованої згоди виконувались під час першого візиту. Оцінка відповідності пацієнта критеріям включення, рандомізація та призначення відповідних досліджуваних препаратів — під час другого візиту (через 2—3 доби після першого візиту).

Об'єктивний огляд, антропометричні вимірювання (маси тіла, розрахунок ІМТ), вимірювання артеріального тиску проводились під час першого, третього, четвертого та п'ятого візитів. ЕКГ — під час першого та п'ятого візитів.

Забір крові для загального та біохімічного (АЛТ, АСТ, загальний білірубін, ЛФ, ГГТП) аналізів крові виконувався під час першого, третього та п'ятого візитів. Забір крові для вимірювання ЗХ, ЛПНЩ, ЛПВЩ, ТГ — під час першого, третього, четвертого та п'ятого візитів. Після забору та відповідної підготовки (центрифугування, заморожування) у дослідницькому центрі зразки крові транспортувались до Synevo Central Lab (Київ), де виконувались відповідні дослідження.

Оцінка ефективності. Первинними кінцевими змінними ефективності були рівні ЗХ та ЛПНЩ на момент завершення дослідження. Головною змінною даного дослідження була комбінована, дихотомічна, категоріальна змінна. Препарат вважався ефективним, якщо виконувалась будь-яка з наступних умов: досягнення цільового рівня ЗХ (≤ 4,5 ммоль/л) або зниження вихідного рівня ЗХ на 20 % і більше; досягнення цільового значення ЛПНЩ (≤ 2,5 ммоль/л) або зниження вихідного рівня ЛПНЩ на 20 % і більше.

Вторинними кінцевими змінними були: частка пацієнтів контрольної групи, в яких вдалося досягти цільових рівнів ЗХ та ЛПНЩ; абсолютні та відносні зміни ЗХ, ЛПНЩ, ЛПВЩ, ТГ у пацієнтів досліджуваних груп.

Статистичний аналіз. Для аналізу однорідності груп використовувались методи описової та кількісної статистики з використанням критеріїв Шапіро—Уїлка, Стьюдента, Манна—Уїтні, χ-квадрат Пірсона, Фішера. Для аналізу ефек-

Таблиця 1. Рівні ЗХ у пацієнтів основної та контрольної груп дослідження протягом усіх візитів, M (m), ммоль/л

Група	Вихідний рівень	Через 4 тиж	Через 8 тиж	Через 12 тиж
Основна	6,07 (0,23)	4,79 (0,158)	4,85 (0,129)	4,59 (0,13)
Контрольна	5,96 (0,17)	5,1 (0,196)	5,33 (0,21)	5,25 (0,21)
p-Значення	0,38	0,08	0,052	0,038

Примітка. M — середнє арифметичне значення; m — похибка середнього арифметичного значення. Так само в табл. 2—4.

Таблиця 2. Рівні ЛПНЩ у пацієнтів основної та контрольної груп дослідження протягом усіх візитів, M (m), ммоль/л

Група	Вихідний рівень	Через 4 тиж	Через 8 тиж	Через 12 тиж
Основна	4,32 (0,199)	3,09 (0,12)	3,1 (0,13)	2,98 (0,09)
Контрольна	3,88 (0,12)	3,15 (0,168)	3,42 (0,16)	3,36 (0,15)
p-Значення	0,054	0,35	0,066	0,047

Таблиця 3. Рівні ЛПВЩ у пацієнтів основної та контрольної груп дослідження протягом усіх візитів, M (m), ммоль/л

Група	Вихідний рівень	Через 4 тиж	Через 8 тиж	Через 12 тиж
Основна	1,41 (0,115)	1,35 (0,1)	1,42 (0,1)	1,29 (0,1)
Контрольна	1,44 (0,06)	1,41 (0,07)	1,44 (0,075)	1,39 (0,069)
p-Значення	0,44	0,23	1,1	0,14

тивності в досліджуваних групах: для первинних та вторинних змінних обчислювались частота та частка (%) для кожної групи; для вторинних змінних використовувалась описова статистика та обчислення відносних змін на основі середніх арифметичних; дисперсний аналіз за змішаною моделлю для оцінки динаміки змін. Для порівняння ефективності між групами використовувались критерії Стьюдента або Манна—Уїтні, коваріаційний аналіз. Різниця між групами дослідження вважалась статистично достовірною за умов значення $p < 0,05$. Застосовувалось програмне забезпечення Microsoft Excel.

Результати та обговорення

Вихідні демографічні (стать, вік) та антропометричні (маса тіла, ІМТ) характеристики пацієнтів у досліджуваних групах не мали статистично достовірної різниці, що вказує на однорідність основної та контрольної груп дослідження.

Загальний холестерин. Рівень ЗХ знижувався у пацієнтів як основної, так і контрольної груп дослідження вже через 4 тиж від початку прийому досліджуваних препаратів, при цьому більш виражено у пацієнтів основної групи дослідження. Через 12 тиж спостерігалось статистично достовірне ($p = 0,038$) зниження рівня ЗХ в основній групі порівняно з контрольною (табл. 1)

Критеріїв ефективності (зниження вихідного рівня ЗХ через 12 тиж на 20% і більше) вдалось досягти у пацієнтів основної групи (24,3%) на відміну від контрольної (11,9%).

Ліпопротеїни низької щільності. Показники ЛПНЩ знижувались у пацієнтів обох груп дослідження протягом 12 тиж лікування досліджуваними препаратами, однак більш виражений ефект спостерігався в основній групі. Через 12 тиж дослідження зниження ЛПНЩ у пацієнтів основної групи було статистично достовірнішим ($p = 0,047$) порівняно з контрольною (табл. 2).

Критеріїв ефективності (зниження вихідного рівня ЛПНЩ через 12 тиж на 20% і більше) вдалось досягти у пацієнтів основної групи (31%) на відміну від контрольної групи (13,4%).

Ліпопротеїни високої щільності. ЛПВЩ через 12 тиж лікування не мали тенденції до збільшення ні в основній, ні в контрольній групах дослідження (табл. 3).

Тригліцериди. Рівні ТГ мали незначну тенденцію до зниження в обох групах дослідження, при цьому через 4 тиж лікування спостерігались статистично достовірно нижчі показники у пацієнтів основної групи ($p = 0,045$) порівняно з контрольною. Однак така різниця, ймовірно, пов'язана з нижчими вихідними показниками ТГ в основній групі (табл. 4).

Оцінка переносимості та безпечності. Протягом дослідження у частини пацієнтів як основної, так і контрольної груп дослідження спостерігалось підвищення рівнів печінкових трансаміназ, що не перевищувало двох верхніх меж норми, що є одним з очікуваних побічних ефектів статинів і не потребує відміни препарату. Троє пацієнтів (один з основної групи, двоє з контрольної) скаржились на біль у спині, який, однак, турбував їх протягом першого тижня прийому препарату, що також імовірно пов'язано з прийомом статинів. Пацієнти продовжили участь у дослідженні.

Таблиця 4. Рівні ТГ у пацієнтів основної та контрольної груп дослідження протягом усіх візитів, M (m), ммоль/л

Група	Вихідний рівень	Через 4 тиж	Через 8 тиж	Через 12 тиж
Основна	1,48 (0,18)	1,47 (0,16)	1,368 (0,19)	1,44 (0,2)
Контрольна	1,99 (0,23)	2,08 (0,21)	1,88 (0,22)	1,75 (0,18)
p-Значення	0,059	0,045	0,056	0,09

Інших побічних ефектів, включаючи різні симптоми з боку шлунково-кишкового тракту, не спостерігалось. Отже, досліджувані препарати показали добру переносимість та безпечність.

Результати дослідження показали, що комбінація симвастатину та пробіотика на основі *Lactobacillus plantarum* і полікозанолу приводили до статистично більш достовірного зниження рівнів ЗХ та ЛПНЩ порівняно з монотерапією симвастатином. При цьому досягнути терапевтичного ефекту (зниження ЗХ та ЛПНЩ на 20% і більше) вдалося тільки при застосуванні комбінованої терапії, тоді як монотерапія симвастатином у дозі 20 мг не забезпечила повного ефекту. Суттєвих змін показників ЛПВЩ та ТГ при порівнянні комбінованої терапії та монотерапії симвастатином не виявлено.

Такі результати дослідження вказують на те, що пробіотичні бактерії *Lactobacillus plantarum* мають додатковий гіпохолестеринемічний ефект, що корелює з результатами попередніх досліджень із застосуванням цього штаму *Lactobacillus* [3, 4, 28]. Вплив цих бактерій на показники ліпідограми ймовірно обумовлений наявністю в їх складі гідролази жовчних солей, завдяки якій відбувається елімінація жовчних кислот (ЖК) з ентерогепатичної циркуляції, що, відповідно, стимулює використання печінкою ендогенного холестерину для продукції ЖК. Таким чином, виведення з калом та утилізація для синтезу ЖК забезпечується гіполіпідемічним ефектом *Lactobacillus plantarum* [7, 18]. Стосовно впливу полікозанолу на показники ліпідограми, на наш погляд, він не мав суттєвого значення, до того ж, дані щодо його впливу на ЗХ та ЛПНЩ є суперечливими [17].

Останні дослідження показують, що корекція одного з головних факторів ССР — ЛПНЩ має суттєвий вплив на зниження загальної і серцево-судинної смертності та потенційно фатальних серцево-судинних подій, особливо при вихідних рівнях ЛПНЩ > 100 мг/дл (2,58 ммоль/л) [15, 21]. При цьому зниження ЛПНЩ на кожен 1 ммоль/л асоційовано зі зниженням ризику потенційно фатальних серцево-судинних подій на 29,8% (відносний ризик (RR) складає 0,77 (95% ДІ) [21]. До того ж, більш виражене та інтенсивне зниження рівня ЛПНЩ асоційоване з більш вираженим зниженням смертності та ССР [15]. Тому *Lactobacillus plantarum* є потенційними пробіотичними бактеріями, що знижує загальну і серцево-судинну смертність та ССР.

Негативні побічні ефекти статинів (гепатотоксичність, міотоксичність) та в низці випадків висока вартість часто обмежують їх застосування в клінічній практиці, або виникає необхідність їх відміни. Тому альтернативні медикаменти, у тому числі пробіотики на основі *Lactobacillus plantarum*, з добрими показниками переносимості, безпечності та ефективності дозволяють знижувати дозу статинів або можуть стати альтернативою останніх.

Висновки

1. Комбінація симвастатину та пробіотика на основі *Lactobacillus plantarum* є більш ефективною в зниженні рівнів ЗХ та ЛПНЩ у порівнянні з монотерапією симвастатином у пацієнтів з ІХС та дисліпідемією.

2. Застосування пробіотиків на основі *Lactobacillus plantarum* може бути рекомендоване як додаткова або альтернативна гіполіпідемічна терапія.

Конфлікту інтересів немає *(робота виконувалась за фінансової підтримки ТОВ «Фармацевтичний завод «Біофарма»).* ***Участь авторів****: концепція та дизайн дослідження, аналіз та узагальнення його результатів — В.П. Шипулін, В.В. Чернявський, А.В. Неверовський, Л.М. Парунян; обстеження пацієнтів — В.В. Чернявський, А.В. Неверовський, Л.М. Парунян; статистична обробка результатів, написання статті — А.В. Неверовський; редагування — В.П. Шипулін, В.В. Чернявський.*

Список літератури

1. Catapano A.L., Graham I., Baker G.D. et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias // Eur. Heart J. 2016.— Vol. 37.— P. 2999—3058. doi: https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw272.
2. Cho K.H., Kim S.J., Yadav D. et al. Consumption of Cuban Policosanol Improves Blood Pressure and Lipid Profile via Enhancement of HDL Functionality in Healthy Women Subjects: Randomized, Double-Blinded, and Placebo-Controlled Study // Oxid. Med. Cell. Longev.— 2018. Vol.— 2018..— P. 15. doi: 10.1155/2018/4809525.
3. Costabile A., Buttarazzi I., Kolida S. et al. An in vivo assessment of the cholesterol-lowering efficacy of Lactobacillus plantarum

ECGC 13110402 in normal to mildly hypercholesterolaemic adults // PLoS One.— 2017.— Vol. 12 (12).— P. e0187964. doi: 10.1371/journal.pone.0187964.
4. Fuentes M.C., Lajo T., Carrión J.M., Cuñé J. Cholesterol-lowering efficacy of Lactobacillus plantarum CECT 7527, 7528 and 7529 in hypercholesterolaemic adults // Br. J. Nutr.— 2013.— Vol. 109 (10).— P. 1866—1872. doi: 10.1017/S000711451200373X.
5. Gouni-Berthold I., Berthold H.K. Policosanol: clinical pharmacology and therapeutic significance of a new lipid-lowering agent // Am. Heart. J. 2002.— Vol. 143 (2).— P. 356—365.
6. Guo Y.L., Xu R.X., Zhu C.G. et al. Policosanol Attenuates Statin-Induced Increases in Serum Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 When Combined with Atorvastatin // Evid. Based Complement. Alternat. Med.— 2014.— Vol.— 2014.— P. 926087. doi: 10.1155/2014/926087.
7. Ishimwe N., Daliri E.B., Lee B.H. et al. The perspective on cholesterol-lowering mechanisms of probiotics // Mol. Nutr. Food Res.— 2015.— Vol. 59 (1).— P. 94—105. doi: 10.1002/mnfr.201400548.
8. Kaddurah-Daouk R. , Baillie R.A., H. Zhu et al. Enteric microbiome metabolites correlate with response to simvastatin treatment // PLoS One.— 2011.— Vol. 6(10).— P. e25482. doi: 10.1371/journal.pone.0025482.
9. Kim J.Y., Kim S.M., Kim S.J. et al. Consumption of policosanol enhances HDL functionality via CETP inhibition and reduces blood pressure and visceral fat in young and middle-aged subjects // Int. J. Mol. Med.— 2017.— Vol. 39 (4).— P. 889—899. doi: 10.3892/ijmm.2017.2907.
10. Kim S.J., Park S.H., Sin H.S. et al. Hypocholesterolemic Effects of Probiotic Mixture on Diet-Induced Hypercholesterolemic Rats // Nutrients.— 2017.— Vol. 9 (3).— P. E293. doi: 10.3390/nu9030293.
11. Koopena A.M., Groena A.K., Nieuwdorp M. Human microbiome as therapeutic interventiontarget to reduce cardiovascular disease risk // Curr. Opin. Lipidol.— 2016.— Vol. 27(6).— P. 615—622.
12. Lau K., Srivatsav V., Rizwan A. et al. Bridging the Gap between Gut Microbial Dysbiosisand Cardiovascular Diseases // Nutrients.— 2017.— Vol. 9 (8).— P. E859. doi:10.3390/nu9080859.
13. Miele L., Giorgio V., Alberelli M.A. et al. Impact of Gut Microbiota on Obesity, Diabetes, and Cardiovascular Disease Risk // Curr. Cardiol. Rep.— 2015.— Vol. 17 (120).— P. 7. doi: 10.1007/s11886-015-0671-z.
14. Mingqian He, Bingyin Shi. Gut microbiota as a potential target of metabolic syndrome: the role of probiotics and prebiotics // Cell Biosci.— 2017.— Vol. 7 (54).— P. 14. doi: 10.1186/s13578-017-0183-1.
15. Navarese E.P., Robinson J.G., Kowalewski M. et al. Association Between Baseline LDL-C Level and Total and Cardiovascular Mortality After LDL-C Lowering: A Systematic Review and Meta-analysis // JAMA.— 2018.— Vol. 319 (15).— P. 1566—1579. doi: 10.1001/jama.2018.2525.
16. Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewall S. et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR) // Eur. Heart J.— 2016.— Vol. 37.— P. 2315—2381. doi:10.1093/eurheartj/ehw106.
17. Reiner Z., Tedeschi-Reiner E., Romic Z. Effects of rice policosanol on serum lipoproteins, homocysteine, fibrinogen and C-reactive protein in hypercholesterolaemic patients // Clin. Drug. Investig.— 2005.— Vol. 25.— P. 701—707.
18. Reis S.A., Conceiçãо L.L., Rosa D.D. et al. Mechanisms responsible for the hypocholesterolaemic effect of regular consumption of probiotics // Nutr. Res. Rev.— 2017.— Vol. 30(1).— P. 36—49. doi: 10.1017/S0954422416000226.
19. Sharma S., Kurpad A.V., Puri S. Potential of probiotics in hypercholesterolemia: A meta-analysis.Indian // J. Public Health.— 2016.— Vol. 60(4).— P. 280—286. doi:10.4103/0019—557X.195859.
20. Shimizu M., Hashiguchi M., T. Shiga et al. Meta-Analysis: Effects of Probiotic Supplementation on Lipid Profiles in Normal to Mildly Hypercholesterolemic Individuals // PLoS One.— 2015.— Vol. 10 (10). e0139795. doi: 10.1371/journal.pone.0139795.
21. Silverman M.G., Ference B.A., Im K. et al. Association Between Lowering LDL-C and Cardiovascular Risk Reduction Among Different Therapeutic Interventions: A Systematic Review and Meta-analysis // JAMA.— 2016.— Vol. 316 (12).— P. 1289—1297. doi:10.1001/jama.2016.13985.
22. Sun J., Buys N. Effects of probiotics consumption on lowering lipids and CVD risk factors: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // Ann. Med.— 2015.— Vol. 47 (6).— P. 430—440. doi: 10.3109/07853890.2015.1071872.
23. Tang W.H., Kitai T., Hazen Gut S.L. Microbiota in Cardiovascular Health and Disease // Circ. Res.— 2017.— Vol. 120 (7).— P. 1183—1196. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.309715.
24. Wang L., Guo M.J., Q. Gao et al. The effects of probiotics on total cholesterol: A meta-analysis of randomized controlled trials // Medicine (Baltimore). 2018.— Vol. 97(5). e9679. doi: 10.1097/MD.0000000000009679.
25. Wang L., Wang Y., Wang H. et al. The influence of the intestinal microflora to the efficacy of Rosuvastatin // Lipids Health Dis.— 2018.— Vol. 17 (1).— P. 151. doi: 10.1186/s12944-018-0801-x.
26. Wilkins E., Wilson L., Wickramasinghe K. et al. European Cardiovascular Disease Statistics 2017.— Brussels: European Heart Network.— P.188.
27. World Heart Day 2017. URL: http://www.who.int/cardiovascular_diseases/world-heart-day-2017/en/ (accessed 17 August 2018).
28. Wu Y., Zhang Q., Ren Y., Ruan Z. Effect of probiotic Lactobacillus on lipid profile: A systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials // PLoS One.— 2017.— Vol. 12 (6).— P. e0178868. doi: 10.1371/journal.pone.0178868.
29. Xie N., Cui Y., Yin Y.N. et al. Effects of two Lactobacillus strains on lipid metabolism and intestinal microflora in rats fed a high-cholesterol diet // BMC Complement. Altern. Med.— 2011.— Vol. 11 (53).— P. 11. doi: 10.1186/1472-6882-11-53.

В.П. Шипулин, В.В. Чернявский, А.В. Неверовский, Л.М. Парунян
Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев

Гиполипидемическая эффективность пробиотика *Lactobacillus plantarum* у пациентов с ишемической болезнью сердца

Цель работы — оценка гиполипидемического эффекта пробиотиков на основе *Lactobacillus plantarum* путем сравнения эффективности комбинации указанного пробиотика и симвастатина и монотерапии симвастатином у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС).

Материалы и методы. Исследуемую популяцию составляли пациенты обоего пола в возрасте 30—70 лет с ИБС и дислипидемией, исследование проводилось как открытое, сравнительное, рандомизированное, параллельное. 46 пациентов были разделены на две группы: основная, в которой назначался пробиотик на основе *Lactobacillus plantarum* и симвастатин в дозе 20 мг, и контрольная, где назначалась монотерапия симвастатином в дозе 20 мг. Исследование длилось 13 нед и включало 5 визитов: первые 2 скрининговые, следующие 3 — через 4, 8, 12 нед лечения исследуемыми препаратами, в течение которых оценивались показатели липидограммы. Первичными конечными переменными эффективности были уровни общего холестерина (ОХ) и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) на момент завершения исследования.

Результаты и обсуждение. Через 12 нед наблюдалось статистически достоверное снижение уровня ОХ (p = 0,038) и ЛПНП (p = 0,047) в основной группе по сравнению с контрольной, при этом критериев эффективности (снижение исходного уровня ОХ и ЛПНП через 12 нед на 20 % и больше) удалось достичь у пациентов основной группы (24,3 и 31 % соответственно) в отличие от контрольной (11,9 и 13,4 % соответственно). Существенных изменений показателей липопротеинов высокой плотности и триглицеридов при сравнении комбинированной терапии и монотерапии симвастатином не обнаружено. Такие результаты указывают на то, что пробиотические бактерии *Lactobacillus plantarum* имеют дополнительный гипохолестеринемический эффект.

Выводы. Комбинация симвастатина и пробиотика на основе *Lactobacillus plantarum* является более эффективной в снижении уровней ОХ и ЛПНП по сравнению с монотерапией симвастатином у пациентов с ИБС и дислипидемией. Таким образом, применение пробиотиков на основе *Lactobacillus plantarum* может рекомендоваться в качестве дополнительной или альтернативной гиполипидемической терапии.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, дислипидемия, пробиотик, *Lactobacillus plantarum*.

V.P. Shipulin, V.V. Chernyavsky, A.V. Neverovsky, L.M. Parunyan
O.O. Bogomolets National Medical University named after, Kyiv

Hypolipidemic efficacy of probiotic *Lactobacillus plantarum* in patients with coronary heart disease

Objective — to evaluate the lipidlowering effect of probiotics *Lactobacillus plantarum* by comparing the efficacy of the combination of this probiotic and simvastatin with simvastatin monotherapy in patients with coronary heart disease (CHD).

Materials and methods. The study population consisted of patients of both sexes aged 30—70 years with CHD and dyslipidemia, the study design was an open, comparative, randomized, parallel. 46 patients were divided into 2 groups: the main group, who received a combination of probiotic *Lactobacillus plantarum* and simvastatin at a dose of 20 mg and a control group, who received simvastatin monotherapy at a dose of 20 mg. The study lasted 13 weeks and included 5 visits: the first two were screening visits, followed by three visits after 4, 8, 12 weeks of treatment, during which the lipid profile was evaluated. Primary final efficacy variables were total cholesterol (TC) and lowdensity lipoprotein (LDL) levels at the time of completion of the study.

Results and discussion. After 12 weeks, a statistically significant decrease in the levels of TC (p = 0.038) and LDL (p = 0.047) in the main group was observed compared to the control group, with efficacy criteria (reduction of TC and LDL after 12 weeks by 20 % and more) were achieved in the patients of the main group (24.3 and 31 % respectively), compared to the control group (11.9 and 13.4 %). There were no significant changes of HDL and TG when comparing the combination therapy and simvastatin monotherapy. These results indicate that probiotic bacteria *Lactobacillus plantarum* have an additional lipidlowering effect.

Conclusions. The combination of simvastatin and probiotic *Lactobacillus plantarum* is more effective in reducing levels of TC and LDL as compared to simvastatin monotherapy in patients with CHD and dyslipidemia. Thus, the use of probiotics *Lactobacillus plantarum* can be recommended as an additional or alternative lipidlowering therapy.

Key words: coronary heart disease, dyslipidemia, probiotic, *Lactobacillus plantarum*.

DOI: http://doi.org/10.30978/UTJ2018-3-4-34

УДК 616.12-008.331.1:616.124.2-008.6

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

Взаимосвязь когнитивных нарушений и структурно-функциональных особенностей левого желудочка сердца у больных гипертонической болезнью

А.В. Молодан,
С.С. Боев,
Н.Я. Доценко,
И.А. Шехунова,
Л.В. Герасименко,
А.Я. Малиновская,
В.А. Иващук

ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины»

Цель работы — изучить морфофункциональные изменения левого желудочка у больных с артериальной гипертензией (АГ) с когнитивными нарушениями.

Материалы и методы. Обследованы 76 больных с АГ II степени и 12 практически здоровых лиц в возрасте (51,55 ± 0,86) и (54,25 ± 2,74) года соответственно. Для оценки когнитивных функций использовали Монреальскую шкалу оценки (МоСА-тест). Пациентов распределили на две группы: в первой было 40 больных с отсутствием когнитивных нарушений, во второй — 36 больных с выявленными когнитивными нарушениями (по МоСА-тесту). Структурно-функциональное состояние сердца изучали по данным эхокардиографии с оценкой сократительной функции сердца методом спекл-трекинг эхокардиографии.

Результаты и обсуждение. У всех пациентов с АГ, независимо от наличия когнитивных нарушений, структурно-функциональные показатели миокарда левого желудочка, по данным эхокардиографии, достоверно отличались от показателей группы контроля. Все пациенты имели сохраненную фракцию выброса ((60 ± 2,4) и (58 ± 3,2) %) и гипертрофию левого желудочка. Межгрупповых достоверных отличий по исследуемым показателям у пациентов с АГ не отмечено. Выявлена корреляционная зависимость между выраженностью индекса массы миокарда левого желудочка и суммой баллов МоСА-теста у больных с АГ с когнитивными нарушениями ($r = -0,31$; $p < 0,05$). По данным спекл-трекинг эхокардиографии, продольная деформация левого желудочка была сниженной у 60% больных первой группы и 91,7% пациентов второй группы, и достоверно отличалась как в межгрупповом сравнении, так и с контрольной группой. Обнаружена корреляционная связь между показателем общей продольной деформации левого желудочка и наличием когнитивных нарушений ($r = -0,44$; $p < 0,01$).

Выводы. Снижение функции левого желудочка в продольном направлении ассоциируется с когнитивными нарушениями у пациентов с АГ II и III степени помимо наличия гипертрофии левого желудочка. Использование спекл-трекинг эхокардиографии может помочь в раннем выявлении субклинической систолической дисфункции левого желудочка у больных с АГ с более высоким риском развития когнитивных нарушений.

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Молодан Олександр Вікторович
к. мед. н., доц. кафедри кардіології

69096, м. Запоріжжя,
бульв. Винтера, 20
Тел. (061) 224-37-37
E-mail: molodan@i.ua
zmapo40@gmail.com

Стаття надійшла до редакції
9 травня 2018 р.

Ключевые слова:
когнитивные нарушения, гипертоническая болезнь, гипертрофия левого желудочка, спекл-трекинг эхокардиография.

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из наиболее распространенных и социально значимых заболеваний в клинической медицине [14]. По эпидемиологическим данным, распространенность АГ в популяции составляет приблизительно 40%, а среди пожилых лиц увеличивается до 60—70%. АГ страдают более 1 млрд человек во всем мире [18]. АГ может приводить к поражению органов-мишеней: сердца, головного мозга (ГМ), почек. Причем мозг является

одним из главных органов-мишеней [8], и субклинические поражения ГМ (как органа-мишени АГ) отмечают у 44% больных с АГ, что примерно в 2 раза превышает распространенность поражения сердца и почек как органов-мишеней АГ [12]. Доказано, что АГ способствует как развитию, так и прогрессированию заболевания сосудов ГМ, прежде всего малых сосудов [17], которые обозначаются термином «болезнь малых сосудов» (БМС) ГМ. БМС — это совокупность патологических процессов, затрагивающих малые артерии, артериолы, венулы и капилляры мозга. БМС — одна из важных причин дополнительных клинических состояний при АГ, таких как сосудистая когнитивная дисфункция (от легких вплоть до деменции) [4, 10, 25]. Когнитивные расстройства у больных с АГ определяются как синдром, обусловленный приобретенным поражением ГМ и характеризующийся нарушениями памяти и других когнитивных функций, включая речь, чтение, сложные целенаправленные действия (праксис), ориентировку, узнавание (гнозис), абстрактное мышление. Когнитивные расстройства, достигающие степени деменции, носят стойкий характер и приводят к затруднениям в повседневной жизни, общественной и профессиональной деятельности [6]. Так как в настоящее время прижизненная визуализация поражений церебральных сосудов малого диаметра невозможна, то изменение ГМ при АГ может быть оценено с помощью методов структурной визуализации (прежде всего, магнитно-резонансной томографии) ГМ [7]. А когнитивные нарушения (КН) представляют собой наиболее типичное клиническое проявление БМС при АГ и рассматриваются как индикатор поражения ГМ при этом заболевании [20, 23, 26].

Несмотря на признание того, что у пациентов с АГ со временем КН нарастают, механизмы этого нарастания, вторичного по отношению к наличию высокого артериального давления (АД), до сих пор не выяснены. Основные механизмы, связывающие АГ с КН, до сих пор полностью не определены, что делает поиск эффективных методов лечения сложным.

Цель работы — изучить морфофункциональные изменения левого желудочка (ЛЖ) у больных с АГ с КН.

Материалы и методы

Обследованы 76 больных с АГ II степени, которые не получали антигипертензивной терапии или лечились нерегулярно (без достижения целевых уровней АД), из них 52 мужчины (68,4%) и 24 женщины (31,6%) в возрасте (51,55 ± 0,86) года. 40,7% больных страдали АГ II степени, у 59,3% — III степени, средняя продолжительность заболевания составила (8,56 ± 0,55) года. В контрольную группу входили 12 практически здоровых, нормотензивных лиц в возрасте (54,25 ± 2,74) года без КН.

Диагноз АГ устанавливался согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (2013) [15]. Уровень АД оценивался при офисном измерении и суточном мониторировании АД (СМАД): среднесуточное систолическое АД (ср. САД) и среднесуточное диастолическое АД (ср. ДАД).

В исследование не включались пациенты, перенесшие черепно-мозговую травму, с постоянной формой фибрилляции предсердий, ишемической болезнью сердца, сердечной недостаточностью, сахарным диабетом, тяжелыми заболеваниями печени, почек, легких, ожирением.

Для оценки когнитивных функций использовали Монреальскую шкалу оценки (МоСА-тест), которая рекомендуется большинством современных экспертов в области КН для широкого использования в повседневной клинической практике. Система формализованной оценки МоСА-теста не предусматривает градацию по тяжести нарушений в зависимости от набранного балла (26 баллов и более считается нормальным) [5].

Эхокардиографическое исследование проводили на аппарате Siemens X-700 (США). Выполняли стандартный протокол в М-модальном и двухмерном режиме в позициях из парастернального и апикального доступа в положении пациента лежа на левом боку по общепринятой методике (согласно рекомендациям Американской ассоциации кардиологов). Состояние сократительной способности миокарда оценивалось по величине фракции выброса (ФВ,%). ФВ определяли по методу Simpson. Для анализа функции ЛЖ применяли традиционные методы исследования трансмитрального потока и кровотока в легочных венах. При этом регистрировались следующие скоростные и временные показатели: максимальная скорость кровотока раннего диастолического наполнения (Е), максимальная скорость кровотока во время предсердной систолы (А), время замедления кровотока раннего диастолического наполнения ЛЖ (DT), время изоволюметрического расслабления (IVRT), соотношение Е/А. Рассчитывали относительную толщину стенок ЛЖ (ОТС), индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ). Мы проводили у этих же пациентов оценку сократительной функции сердца методом спекл-трекинг эхокардиографии. Эта современная эффективная методика оценки глобальной

Таблица 1. Клиническая характеристика наблюдаемых пациентов (M ± m)

Показатель	1-я группа	2-я группа
	АГ без КН (n = 40)	АГ с КН (n = 36)
Возраст, лет	51,23 ± 1,04	51,92 ± 1,41
Длительность заболевания, лет	7,86 ± 0,79	9,33 ± 0,74
Индекс массы тела, кг/м^2	28,51 ± 0,62	28,71 ± 0,53
Длительность обучения, лет	13,23 ± 0,35	12,69 ± 0,39
Ср. САД, мм рт. ст.	136,48 ± 2,22	139,00 ± 2,45
Ср. ДАД, мм рт. ст.	84,00 ± 1,47	87,44 ± 1,63
МоСА-тест, баллы	27,23 ± 0,22	24,50 ± 0,11*

Примечание. *Отличия показателей при сравнении первой и второй группы достоверны (p < 0,05).

Таблица 2. Основные показатели структурно-функционального состояния миокарда (M ± m)

Показатель	1-я группа	2-я группа	Контрольная группа
	АГ без КН (n = 40)	АГ с КН (n = 36)	
Переднезадний размер ЛП, мм	38,77 ± 0,68*	40,33 ± 0,34*	34,11 ± 0,21
КДО ЛЖ, мм	157,6 ± 4,7*	159,8 ± 4,3*	127,8 ± 3,3
КСО ЛЖ, мм	65,1 ± 1,7*	66,4 ± 2,1*	40,8 ± 1,9
ФВ ЛЖ,%	60 ± 2,4*	58 ± 3,2*	68,6 ± 1,8
ИММЛЖ, г/м^2	126,36 ± 5,2*	136,12 ± 3,5*	90,37± 2,50
ОТС ЛЖ, см	0,45 ± 0,01*	0,46 ± 0,02*	0,40 ± 0,01
E, м/с	0,65 ± 0,09	0,67 ± 0,07	0,78 ± 0,19
E/A,	0,74 ± 0,03*	0,69 ± 0,06*	1,40 ± 0,20
DT, мс	268,5 ± 11,4*	270,1 ± 12,4*	154,42 ± 22,1
IVRT, мс	117,9 ± 6,4*	119,7 ± 7,1*	89,3 ± 14,1

Примечание. * Отличия показателей при сравнении первой и второй группы с контрольной группой достоверны (p < 0,05).

и локальной кинетики и деформации миокарда. В отличие от традиционной эхокардиографии, данная методика базируется на оценке сократительной функции ЛЖ на основе векторного анализа деформации миокарда, что позволяет изучить деформацию миокарда ЛЖ, характеризующуюся показателями strain и strain rate, которые принято обозначать терминами «деформация» и «скорость деформации» соответственно. При спекл-трекинг эхокардиографии (количественная ультразвуковая методика точной оценки функции миокарда путем анализа движения спеклов) предоставляется возможность дифференцировать пассивное и активное сокращение каждого сегмента миокарда за счет анализа деформации и скорости деформации миокарда в реальном времени. В отношении миокарда выделяют продольную, циркулярную и радиальную деформацию. Поскольку деформация выражается отрицательными значениями, более отрицательные числа означают большее систолическое сокращение и, следовательно, лучшую функцию [16, 24].

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью компьютерной программы IBM SPSS Statistics 22. Оценивая характер распределения перед дальнейшим выбором методов статистической обработки данных, выраженных в количественной шкале, использовали критерий Колмогорова—Смирнова. Исследуемые величины в работе представлены в виде: (M ± SD), где M — среднее арифметическое значение и SD — стандартное отклонение, или (M ± m), где m — стандартная ошибка репрезентативности выборочного среднего значения при описании анализа параметрических данных. Различия величин оценивались как достоверные при p < 0,05. Корреляционный анализ выполняли с помощью критерия Пирсона.

Результаты и обсуждение

Обследуемые больные с АГ II степени были распределены на две группы. В первой группе пациентов с отсутствием КН насчитывалось 40 лиц, во второй группе пациентов с выявленными КН (по МоСА-тесту) — 36 (табл. 1).

Результаты ультразвукового исследования ЛЖ по стандартному протоколу представлены в табл. 2.

У всех пациентов с АГ, независимо от наличия КН, по сравнению с группой контроля по данной суммарной оценке эхокардиографии выявлены статистически значимые (p < 0,05) отличия по таким показателям, как переднезадний размер ЛП, КДО ЛЖ, КСО ЛЖ, ИММЛЖ, ОТС ЛЖ. Наиболее чувствительными параметрами для оценки диастолической функции ЛЖ, по данным литературы, считаются временные показатели — E/A, DT, IVRT, и они также были статистически значимыми (p < 0,05) по сравнению с контрольной группой, в то время как межгрупповых достоверных различий по исследуемым показателям у пациентов с АГ не было отмечено. Все пациенты имели сохраненную фракцию выброса (ФВ) ((60 ± 2,4) и (58 ± 3,2)%) и гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ). Причем во второй группе ИММЛЖ был больше на 7,7 %.

При корреляционном анализе вышеперечисленных показателей с наличием КН статистически значимая корреляционная зависимость обнаружена только между выраженностью ИММЛЖ и суммой баллов МоСА-теста у больных с АГ с КН (r = – 0,31; p < 0,05).

По данным спекл-трекинг эхокардиографии продольная деформация ЛЖ у больных с АГ оказалась сниженной у 60 % лиц первой группы

Таблица 3. Показатели продольной и циркулярной деформации ЛЖ у наблюдаемых больных (M ± SD)

Показатель	Контроль (n = 12)	1-я группа (n = 40)	2-я группа (n = 36)
Продольная деформация,%	–18,4 ± 1,1	–15,6 ± 1,0*	–14,2 ± 1,0*#
Циркулярная деформация в базальных отделах, %	–15,5 ± 2,4	–17,0 ± 1,8*	–14,1 ± 2,0#
Циркулярная деформация в области верхушки, %	–18,4 ± 2,4	–19,7 ± 1,8*	–16,5 ± 2,2*#

Примечание. #Отличия показателей при сравнении первой и второй группы достоверны; *отличия показателей при сравнении с контрольной группой достоверны.

и 91,7 % — второй. В первой и второй группах отмечалось достоверное, по сравнению с контрольной группой, снижение показателей продольной деформации — (–15,6 ± 1,1) против (–8,4 ± 1,1) %; $p < 0,01$ (табл. 3). Отмечалось и межгрупповое отличие этого показателя — (–15,6 ± 1,0) против (–14,2 ± 1,0) %; $p < 0,05$.

При анализе показателей циркулярной деформации миокарда ЛЖ в базальных отделах и в области верхушки нами выявлены достоверные различия с группой контроля и первой группой (–15,5 ± 2,4) против (–17,0 ± 1,8) %; $p < 0,01$, и (–18,4 ± 2,4) против (–19,7 ± 1,8) %; $p < 0,05$ соответственно, а со второй группой только в области верхушки (–18,4 ± 2,4) против (–16,5 ± 2,2) %; $p < 0,001$. Межгрупповые достоверные различия показателя циркулярной деформации как области верхушки, так и базального отдела составили (–19,7 ± 1,8) против (–16,5 ± ± 2,2) %; $p < 0,001$, и (–17,0 ± 1,8) против (–14,1 ± ± 2,0) %; $p < 0,01$ соответственно (см. табл. 3).

При корреляционном анализе показателей продольной и циркулярной деформации с наличием КН статистически значимая отрицательная корреляционная зависимость обнаружена только между показателем общей продольной деформации ($r = – 0,44$; $p < 0,01$).

ГЛЖ — классический признак повреждения сердца является одной из клинических особенностей длительного воздействия повышенного АД [16]. У всех обследованных нами пациентов с АГ отмечена ГЛЖ (ИММЛЖ (126,36 ± 5,2) — (130,12 ± 3,5) г/м^2 соответственно группам) и сохраненная ФВ. А статистически значимая отрицательная корреляционная зависимость обнаружена только между выраженностью ГЛЖ и состоянием когнитивных функций у больных с АГ ($r = – 0,31$; $p < 0,05$). Это согласуется с данными литературы. Так, у лиц с ГЛЖ наблюдается более высокая распространенность лакунарных мозговых инфарктов и объема гиперинтенсивности белого вещества (лейкоареоза) как проявления БМС по сравнению с пациентами с нормальной массой ЛЖ [13]. И как результат, по данным Marios K. Georgakis и соавт. и данным систематического обзора и мета-анализа, при ГЛЖ повышается риск развития КН: при относительном риске (ОР) 1,40 и доверительном интервале (ДИ) 95 % 1,18—1,66, а при АГ ОР 2,14 (ДИ 95 % 1,39—3,30) [9].

ГЛЖ приводит к нарушению прежде всего диастолической функции ЛЖ. Несмотря на имеющиеся сообщения о взаимосвязи ряда показателей диастолической функции ЛЖ с КН, мы этого не выявили [16].

Известно, что продольное укорочение ЛЖ в систолу осуществляется в основном за счет сокращения субэндокардиальных волокон миокарда, испытывающих наибольшее систолическое сжатие и имеющих худшее кровоснабжение. Соответственно, любой процесс, влияющий на деформацию волокон (например, фиброз при гипертензивном сердце, как у наших пациентов), может привести к уменьшению продольного укорочения стенки, что и отмечается у обследованных нами пациентов с АГ. А изменения показателей циркулярной деформации ЛЖ, как можно предположить, связаны с компенсацией этого снижения [3, 11] и последующим истощением этой компенсации, начиная с базальных отделов. У больных с АГ с КН наблюдается дальнейшее снижение функции продольной деформации ЛЖ с постепенным снижением циркулярной деформации, прежде всего в базальных отделах и в меньшей степени — в области верхушки ЛЖ. Причем, только снижение продольной деформации ЛЖ, а не циркулярной деформации достоверно коррелировало с наличием нарушения когнитивных функций у больных с АГ в нашем исследовании ($r = – 0,44$; $p < 0,01$).

Согласно теории, предложенной C. Russo и соавт., у пациентов с нормальной ФВ ЛЖ снижение общей продольной деформации ЛЖ может рассматриваться как показатель субклинического атеросклероза [21, 22]. Это дает патофизиологическое объяснение связи между снижением продольной деформации ЛЖ и КН как проявлением заболевания ГМ (БМС), что и отражено в нашем исследовании. Действительно, в нескольких исследованиях было показано, что клиническое проявление заболеваний ГМ связано с атеросклеротическими и сердечно-сосудистыми факторами риска, таки-

ми как гипертензия, ГЛЖ, диабет, курение сигарет, каротидная бляшка и толщина интима-медиа сонной артерии [1, 2, 19].

Выводы

1. Снижение функции ЛЖ в продольном направлении ассоциируется с КН у пациентов с АГ II и III степени помимо наличия ГЛЖ.

2. У больных с АГ с КН наблюдается ухудшение функции ЛЖ в базальных отделах циркулярного направления деформации миокарда.

3. Использование спекл-трекинг эхокардиографии может помочь в раннем выявлении субклинической систолической дисфункции ЛЖ у пациентов с АГ, которые могут быть подвержены более высокому риску развития КН.

***Конфликта интересов нет. Участие авторов**: концепция и дизайн — А.В. Молодан, Н.Я. Доценко; сбор материала — И.А. Шехунова, А.Я. Малиновская, В.А. Иващук; статистическая обработка данных — С.С. Боев, Л.В. Герасименко; написание статьи — А.В. Молодан, С.С. Боев; редактирование статьи — И.А. Шехунова, Л.В. Герасименко.*

Список литературы

1. Боєв С.С., Доценко М.Я., Герасименко Л.В. та ін. Вплив тютюнопаління на стан психоемоційної сфери і когнітивної функції у пацієнтів з артеріальною гіпертензією // Збірник тез.— Івано-Франківськ—Яремче.— 2016, 6—7 жовтня.— № 1.— С. 21—23.
2. Боєв С.С., Доценко М.Я., Герасименко Л.В. та ін. Стан когнітивних функцій і їх зв'язок із субклінічними структурними змінами сонної артерії та частотою гіпертонічних кризів у хворих на артеріальну гіпертензію // Артериальная гипертензия.— 2017.— № 3.— С. 23—28.
3. Дзяк Г.В., Колесник М.Ю. Особенности деформации и ротации миокарда у мужчин с артериальной гипертонией и разной степенью гипертрофии левого желудочка // Кардиология.— 2014.— № 6.— С. 9—14.
4. Доценко Н.Я., Боев С.С., Шехунова И.А. и др. Артериальная гипертензия и болезнь малых сосудов: современные аспекты // Therapia.— 2017.— № 9.— С. 14—19.
5. Молчанова Ж.И., Соколова А.А., Анищенко Л.И. Исследование когнитивных функций у больных неврологического профиля / Методическое пособие.— Ханты-Мансийск: ХМГМА, 2013.— 38 с.
6. Пилипович А.А. Умеренные когнитивные расстройства // Consilium Medicum.— 2016.— № 18 (2).— С. 44—49.
7. Яхно Н.Н., Левин О.С., Дамулин И.В. Сопоставление клинических и МРТ-данных при дисциркуляторной энцефалопатии. Когнитивные нарушения // Неврол. журн.— 2001.— № 3.— С. 10—18.
8. Faraco G., Iadecola C. Hypertension: a harbinger of stroke and dementia // Hypertension.— 2013.— Vol. 62.— P. 810—817. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01063.
9. Georgakis M.K., Synetos A., Mihas C. et al. Left ventricular hypertrophy in association with cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis // Hypertens Res.— 2017.— Vol. 40.— P. 696—709. doi:10.1038/hr.2017.
10. Huijts M., Duits A., Staals J. et al. Basal ganglia enlarged perivascular spaces are linked to cognitive function in patients with cerebral small vessel disease // Curr. Neurovasc. Res.— 2014.— Vol. 11.— P. 136—141.
11. Kang S.J., Lim H.S., Choi B.J. et al. Long it urinals strain and torsion assessed by two-dimensional speck let racking core relate with the serum level of tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1, a marker of myocardial fibrosis, inpatients with hypertension // J. Am. Soc. Echocardiogr.— 2008.— Vol. 21.— P. 907—911. doi: 10.1016/j.echo.2008.01.015.
12. Kearney-Schwartz A., Rossignol P., Bracard S. et al. Vascular structure and function is correlated to cognitive performance and white matter hyperintensities in older hypertensive patients with subjective memory complaints // Stroke.— 2009.— Vol. 40 (4).— P. 1229—1236. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.532853.
13. Koki Nakanishi, Zhezhen Jin, Shunichi Homma et al. Left ventricular mass-geometry and silent cerebrovascular disease: The Cardiovascular Abnormalities and Brain Lesions (CABL) study // Am. Heart J.— 2017.— Vol. 185.— P. 85—92. doi: 10.1016/j.ahj.2016.11.010.
14. Lim S.S., Vos T., Flaxman A.D. et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990—2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 // Lancet.— 2012.— Vol. 381.— P. 2224—2260. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61766-8.
15. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: the Task Forse for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // J. Hypertens.— 2013.— Vol. 31 (7).— P. 1281—1357. doi: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc.
16. Marwick T.H., Gillebert T.C., Aurigemma G. et al. Recommendations on the use of echocardiography in adult hypertension: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the American Society of Echocardiography (ASE) // Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.— 2015.— Vol. 16 (6).— P. 577—605. doi: 10.1093/ehjci/jev076.
17. Meissner A. Hypertension and the Brain: A Risk Factor for More Than Heart Disease // Cerebrovasc. Dis.— 2016.— Vol. 42 (3—4).— P. 255—262. doi: 10.1159/000446082.
18. Mozaffarian D., Benjamin E.J., Go A.S. et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee.Heart disease and strok estatistics 2015 update: a report from the American Heart Association // Circulation.— 2015.— Vol. 131 (4).— P. 329—322. doi: 10.1161/CIR.0000000000000152.
19. Prabhakaran S., Wright C.B., Yoshita M. et al. Prevalence and determinants of subclinical brain infarction: the Northern Manhattan Study // Neurology.— 2008.— Vol. 70.— P. 425—430. doi: 10.1212/01.wnl.0000277521.66947.e5.
20. Qiu C., Winblad B., Fratiglioni L. The age-dependent relation of blood pressure to cognitive function and dementia // Lancet Neurol.— 2005.— Vol. 4 (8).— P. 487—499. doi:10.1016/s1474-4422(05)70141-1.
21. Russo C., Jin Z., Homma S. et al. Subclinical Left Ventricular Dysfunction and Silent Cerebrovascular Disease: The Cardiovascular Abnormalities and Brain Lesions (CABL) Study // Circulation.— 2013.— Vol. 128 (10).— P. 1105—1111. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001984.
22. Russo C., Jin Z., Takei Y. et al. Arterial wave reflection and subclinical left ventricular systolic dysfunction // J Hypertens.— 2011.— Vol. 29.— P. 574—582. doi: 10.1097/HJH.0b013e328342ca56.
23. Shehab A., Abdulle A. Cognitive and autonomic dysfunction measures in normal controls, white coat and borderline hypertension // BMC Cardiovasc. Disord.— 2011.— Vol. 11 (1).— P. 3.— Режим доступу: http://www.biomedcentral.com/1471—2261/11/3. doi: 10.1186/1471-2261-11-3.
24. Sugimoto T., Dulgheru R., Bernard A. et al. Echocardiographic reference ranges for normal left ventricular 2D strain: results from the EACVI NORRE study // Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.— 2017.— Vol. 18 (8).— P. 833—840. doi: 10.1093/ehjci/jex140.
25. Wardlaw J.M., Smith C., Dichgans M. Mechanisms of sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging // Lancet Neurol.— 2013.— Vol. 12.— P. 483—497. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70060-7.
26. Whitmer R.A., Sidney S., Selby J. et al. Midlife cardiovascular risk factors and risk of dementia in late life // Neurology.— 2005.— Vol. 64 (2).— P. 277—281. doi:10.1212/01.wnl.0000149519.47454.f2.

О.В. Молодан, С.С. Боєв, М.Я. Доценко, І.О. Шехунова, Л.В. Герасименко, О.Я. Малиновська, В.О. Іващук
ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»

Взаємозв'язок когнітивних порушень і структурно-функціональних особливостей лівого шлуночка серця у хворих на гіпертонічну хворобу

Мета роботи — вивчити морфофункціональні зміни лівого шлуночка у хворих на артеріальну гіпертензію (АГ) з когнітивними порушеннями.

Матеріали та методи. Було обстежено 76 хворих на АГ II ступеня і 12 практично здорових осіб у віці (51,55 ± 0,86) і (54,25 ± 2,74) року відповідно. Для оцінки когнітивних функцій використовували Монреальську шкалу оцінки (МоСА-тест). Пацієнти були розподілені за двома групами: у першій групі з відсутністю когнітивних порушень було 40 хворих, у другій групі з виявленими когнітивними порушеннями (за МоСА-тестом) — 36. Структурно-функціональний стан серця вивчали за даними ехокардіографії з оцінкою скорочувальної функції серця методом спекл-трекінг ехокардіографії.

Результати та обговорення. У всіх пацієнтів з АГ, незалежно від наявності когнітивних порушень, структурно функціональні показники міокарда лівого шлуночка, за даними ехокардіографії, достовірно відрізнялися від показників групи контролю. Усі пацієнти мали збережену фракцію викиду (60 ± 2,4) і (58 ± 3,2)% і гіпертрофію лівого шлуночка. Міжгрупових достовірних відмінностей за досліджуваними показниками у пацієнтів з АГ не спостерігалося. Виявлено кореляційну залежність між вираженістю індексу маси міокарда лівого шлуночка і сумою балів МоСА-тесту у хворих на АГ з когнітивними порушеннями ($r = -0,31$; $p < 0,05$). За даними спекл-трекінг ехокардіографії, поздовжня деформація лівого шлуночка у хворих на АГ була зниженою у 60 % хворих першої групи і у 91,7 % пацієнтів другої групи, та достовірно відрізнялася як у груповому порівнянні, так і з контрольною групою. Виявлено кореляційний зв'язок між показником загальної поздовжньої деформації лівого шлуночка з наявністю когнітивних порушень ($r = -0,44$; $p < 0,01$).

Висновки. Зниження функції лівого шлуночка в поздовжньому напрямку асоціюється з когнітивними порушеннями у пацієнтів з АГ II і III ступеня, крім наявності гіпертрофії лівого шлуночка. Використання спекл-трекінг ехокардіографії може допомогти в ранньому виявленні субклінічної систолічної дисфункції лівого шлуночка у хворих на АГ з більш високим ризиком розвитку когнітивних порушень.

Ключові слова: когнітивні порушення, гіпертонічна хвороба, гіпертрофія лівого шлуночка, спекл-трекінг ехокардіографія.

O.V. Molodan, S.S. Boev, M.Ya. Dotsenko, I.O. Shekhunova, L.V. Gerasimenko, O.Ya. Malynovska, V.O. Ivashchuk
SI «Zaporizhya Medical Academy of Postgraduate Education Ministry of Health of Ukraine»

Interrelation of cognitive impairments and structural and functional features of the left ventricle of the heart in patients with hypertension

Objective — to study morphofunctional changes in the left ventricle in patients with arterial hypertension with cognitive impairment.

Materials and methods. Examinations involved 76 patients with stage II arterial hypertension, and 12 practically healthy persons aged (51.55 ± 0.86) and (54.25 ± 2.74) years, respectively. To assess cognitive function, the Montreal Evaluation Scale (MoCA-test) was used. Patients were divided into 2 groups: the first included 40 subjects without cognitive impairment, the second group consisted from 36 patients with cognitive impairment (according to the MoCA-test). The structural and functional state of the heart was investigated based on the echocardiography data with evaluation of cardiac contractile function with method of speckle tracking echocardiography.

Results and discussion. In all patients with arterial hypertension, regardless of the presence of cognitive impairment, the structural and functional parameters of the left ventricular myocardium according to echocardiography significantly differed from those of the control group. All patients had a preserved ejection fraction (60 ± 2.4) and (58 ± 3.2) % and left ventricular hypertrophy. There were no significant differences between the groups in the studied parameters in patients with arterial hypertension. The correlation between the expression of the left ventricular myocardial mass index and the sum of the MOCA-test scores in patients with arterial hypertension with cognitive impairment ($r = -0.31$, $p < 0.05$) was revealed. According to speckle tracking echocardiography longitudinal deformation of the left ventricle in patients with arterial hypertension was reduced by 60 % of patients of the 1st group and by 91.7 % of patients of the second group and significantly differed both in the intergroup comparison and with the control group. A correlation was found between the index of the total longitudinal deformation of the left ventricle and the presence of cognitive impairment ($r = -0.44$, $p < 0.01$).

Conclusions. Decrease in the left ventricular function in the longitudinal direction is associated with cognitive impairment in patients with grade II and III arterial hypertension in addition to the presence of the left ventricular hypertrophy. The use of speckle tracking echocardiography can help in the early detection of subclinical systolic dysfunction of the left ventricle in patients with hypertension with a higher risk of developing cognitive impairment.

Key words: cognitive impairment, hypertension, left ventricular hypertrophy, speckle tracking echocardiography.

DOI: http://doi.org/10.30978/UTJ2018-3-4-40

УДК 616.126-31:616.127-005.8:575.174.015.3

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

Особливості ремоделювання серця у хворих, що перенесли гострий інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST, залежно від поліморфізму Lys198Asn гена ендотеліну-1

О.В. Петюніна, М.П. Копиця, В.Ю. Гальчинська, Л.Л. Пєтєньова

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

Мета роботи — вивчити клініко-генетичні аспекти асоціацій поліморфізму Lys198Asn гена ендотеліну-1 (EDN-1) з розвитком ремоделювання міокарда після перенесеного гострого інфаркту міокарда з елевацією сегмента ST (ГІМeST).

Матеріали та методи. До дослідження залучено 91 пацієнта з ГІМeST, 70 (77%) чоловіків та 21 (23%) жінку віком (60,3 ± 9,4) року після проведення селективної коронароангіографії (СКГ) із стентуванням інфаркт-залежної артерії. Дослідження поліморфізму Lys198Asn гена EDN-1 проводили методом полімеразної ланцюгової реакції з електрофоретичною схемою детекції результату. Спостереження за пацієнтами відбувалось протягом 6 міс після індексної події.

Результати та обговорення. Виявилось, що частота виникнення ГІМeST у чоловіків — носіїв генотипів Lys198Asn та Asn198Asn гена EDN-1 в 3,19 разу вище, ніж у жінок (χ^2 = 4,01; p = 0,043); з наявністю артеріальної гіпертензії — в 3,72 разу вище (χ^2 = 4,31; p = 0,038); у курців — в 2,06 разу (χ^2 = 4,66; p = 0,031), що асоціюється з більш тяжкими ушкодженнями коронарних судин. У гострому періоді ГІМeST структурно-функціональні показники міокарда залежно від поліморфізму Lys198Asn гена EDN-1 не відрізнялись. Через 6 міс після події у носіїв генотипу Lys198Asn + Asn198Asn у порівнянні з генотипом Lys198Lys відбувалось збільшення розмірів та об'ємів порожнини лівого шлуночка (ЛШ), маси міокарда ЛШ, діаметра лівого передсердя, тобто відзначалась схильність до прогресуючого процесу ремоделювання міокарда та розвитку хронічної серцевої недостатності.

Висновки. У хворих, що перенесли ГІМeST, генотипи Lys198Asn + Asn198Asn гена EDN-1 у порівнянні з генотипом Lys198Lys асоціюються з індивідуальною схильністю до формування дилатації ЛШ, тобто несприятливого або дезадаптивного варіанта післяінфарктного ремоделювання міокарда.

Ключові слова:
гострий інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST, поліморфізм Lys198Asn гена ендотеліну-1, ремоделювання лівого шлуночка.

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Петюніна Ольга В'ячеславівна
к. мед. н., ст. наук. співр. відділу профілактики та лікування невідкладних станів

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

Стаття надійшла до редакції 21 жовтня 2018 р.

Важливою патогенетичною складовою всіх клінічних форм ішемічної хвороби серця (ІХС) є ендотеліальна дисфункція (ЕД), що самостійно та в тісному зв'язку з іншими регуляторним системами модулює перебіг захворювань та їх розрішення. Доведена участь багатофункціонального вазоконстрикторного поліпептиду ендотеліну-1 (ЕТ-1) в патогенезі гострого інфаркту міокарда (ГІМ). Так, ГІМ супроводжується підвищенням рівня ЕТ-1 у крові, при неускладненому інфаркті міокарда (ІМ) його рівень повертається до норми через 1—5 діб, при ускладненому перебігу значення пептиду залишається у високій концентрації більш тривалий період [1, 2, 17]. Ступінь активації утворення ЕТ-1 при ГІМ корелює з об'ємом ушкодженого міокарда, його локалізацією — достовірно вищий рівень пептиду визна-

чався у пацієнтів з більш тяжким переднім у порівнянні з нижнім ІМ [17]. Тривале підвищення рівня ЕТ-1 при ІМ є несприятливим прогностичним чинником розвитку ускладнень та прогресування серцевої недостатності [16]. Патогенетичну роль ЕТ-1 при ГІМ підтверджено в експериментальних та клінічних роботах з використанням блокади дії пептиду [10, 17]. Показано позитивну дію блокади рецепторів до ЕТ-1 на виживаність, зменшення аритмій, морфологічні та функціональні параметри міокарда [17]. Введення антагоніста рецептора ЕТ-1 BQ-123 хворим на ГІМ з елевацією сегмента ST (ГІМеST) в порівнянні з плацебо супроводжувалось зменшенням креатинфосфокінази (КФК) та тропоніну Т (ТнТ), що свідчить про позитивний ефект блокади ЕТ-1 на ушкоджений міокард [10].

ЕТ-1 притаманні мітогенні властивості, що проявляються посиленням проліферації серцевих фібробластів, гіпертрофії кардіоміоцитів, експресії молекул адгезії, утворенням екстрацелюлярного матриксу та, як наслідок, у хворих, які перенесли ГІМ, впливом на післяінфарктне ремоделювання міокарда. Кореляція між транскардіальним градієнтом ЕТ-1 в гострій фазі ІМ, фракцією викиду (ФВ) та кінцево-діастолічним об'ємом (КДО) через 1 міс після події свідчить про його важливу роль для прогнозу еволюції ГІМ та післяінфарктного ремоделювання [23]. Пізнє післяінфарктне ремоделювання міокарда залежало від рівня ЕТ-1 при ГІМ: при високому вихідному рівні ЕТ-1 відбувалось прогресування патологічного ремоделювання міокарда, у пацієнтів із середніми та низькими значеннями ЕТ-1 через 3 міс спостереження структурно-функціональні показники міокарда покращувались [2]. Порушення процесів, за які зазвичай відповідають поліморфні варіанти гена EDN-1, може впливати на характер післяінфарктного ремоделювання. Однак це питання недостатньо висвітлено в літературі.

Мета роботи — вивчити клініко-генетичні аспекти асоціацій поліморфізму Lys198Asn гена EDN-1 з розвитком раннього та пізнього ремоделювання міокарда після перенесеного ГІМеST.

Матеріали та методи

До дослідження був залучений 91 пацієнт з ГІМеST, 70 (77 %) чоловіків та 21 (23 %) жінка віком (60,3 ± 9,4) року. Діагноз ГІМеST встановлювали згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (2017) та Наказу МОЗ України № 455 від 02.07.2014. Дослідження проводили відповідно до положень Гельсінської декларації, протокол дослідження узгоджено з комісією з питань етики та деонтології ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України» (Протокол № 8 від 29.08.2016 р.). Усі пацієнти дали інформовану згоду на дослідження, методика його проведення відповідала Гельсінській декларації 1975 р. та її перегляду 1983 р. Розподіл тактики реваскуляризації: 56 (61,5 %) пацієнтам було проведено первинне черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ) з використанням bare-metal coronary stent, 20 (22,0 %) — первинний тромболізис із наступним ЧКВ протягом 24 год, 4 (4,4 %) — лише тромболізис, 11 (12,1 %) пацієнтів відмовились від втручання з особистих причин. Ад'ювантна терапія проводилась згідно з діючими рекомендаціями. Гіперхолестеринемію (ГХЕ) визначали відповідно до рекомендацій Європейської спілки кардіологів з дисліпідемій (2016). Артеріальна гіпертензія була діагностована згідно з рекомендаціями Європейської спілки кардіологів з діагностики та лікування артеріальної гіпертензії (2013). Дослідження поліморфізму Lys198Asn гена EDN-1 проводили за допомогою полімеразної ланцюгової реакції та подальшого аналізу довжини рестрикційних фрагментів із застосуванням електрофорезу в агарозному гелі, використовуючи набір реактивів «SNP-Експрес» («Літех», РФ). Виділення ДНК із цільної крові проводили за допомогою набору «ДНК-Сорб» («Амплісенс», РФ). Дослідження виконували в лабораторії імунобіохімічних і молекулярно-генетичних досліджень ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України». Статистичну обробку отриманих даних проведено за допомогою пакета програм Statistica 8.0 (Stat Soft Inc, США), аналіз нормальності розподілу подано у вигляді медіани (Me), значеннями верхнього (UQ) та нижнього (LQ) квартилів вибірки. Стандартне відхилення для нормального розподілу — у вигляді моди (Mo) та міжквартильного інтервалу (МКІ) для ненормального розподілу. Для оцінки міжгрупових відмінностей застосовували метод ANOVA з визначенням U-критерію Манна—Уїтні та Вальда—Вольфовиця, χ^2. Для всіх видів аналізу відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

Результати та обговорення

Розподіл алелів та генотипів поліморфних варіантів Lys198Asn гена EDN-1 у хворих на ГІМеST відповідав рівновазі Харді—Вайнберга та показав наступну частоту алелів: Lys — 51,6 % та Asn — 48,4 %, генотипів Lys198Lys, Lys198Asn та Asn198Asn — 45, 41 та 14 % (41, 37 та 13 пацієнтів відповідно), $p = 0,66$; $\chi^2 = 0,86$. У зв'язку з низькою частотою носійства генотипу Asn198Asn

Таблиця 1. Клініко-анамнестичні дані хворих на ГІМеST та поліморфізм Lys198Asn гена EDN-1

Показник	Lys198Lys (n = 41)	Lys198Asn + Asn198Asn (n = 50)	M-U, χ^2, p	OR, p
Вік	61,54 ± 8,39	57,30 ± 8,97	p = 0,049	
Чоловіки	27 (65,9%)	43 (86,0%)	χ^2 = 4,01; p = 0,043	3,19 [1,12—8,33]
Жінки	14 (34,1%)	7 (14,0%)		
АГ	29 (70,7%)	45 (90,0%)	χ^2 = 4,31; p = 0,038	3,72 [1,16—10,58]
ЦД 2 типу	17 (41,5%)	8 (16,0%)	χ^2 = 6,11; p = 0,014	
Куріння	12 (29,3%)	23 (46,0%)	χ^2 = 4,66; p = 0,031	2,06 [0,85—4,77]
Обтяжена спадковість за ІХС	26 (41,5%)	33 (66,0%)	χ^2 = 2,34; p = 0,126	
ГХЕ	19 (46,3%)	31 (62,0%)	χ^2 = 2,23; p = 0,135	
ІМТ > 30 кг/м^2	15 (34,1%)	19 (38,0%)	χ^2 = 0,02; p = 0,890	
Локалізація інфаркту				
Передня	20 (48,9%)	23 (46,0%)	χ^2 = 0,07; p = 0,792	
Задня	21 (51,2%)	27 (54,0%)		
Кількість уражених судин (за даними СКГ)				
Одна	22 (53,7%)	16 (32,0%)	χ^2 = 4,35; p = 0,037	
Дві і більше	19 (46,3%)	34 (68,0%)		
СН за Killip 1—2	35 (85,4%)	45 (90,0%)	χ^2 = 0,12; p = 0,725	
СН за Killip 3—4	6 (14,6%)	5 (10,0%)		

Таблиця 2. Біохімічні дані у хворих на ГІМеST залежно від поліморфізму Lys198Asn гена EDN-1

Показник	Lys198Lys (n = 41)	Lys198Asn + Asn198Asn (n = 50)	T, M-U, p
КФК, од/л	802,05 [321,75—2243,05]	995,35 [373,10—3954,05]	0,048
КФК-МВ, од/л	94,70 [46,90—196,90]	159,95 [39,70—390,80]	0,0032
Кліренс креатиніну, мл/хв	109,54 ± 33,69	101,75 ± 29,44	0,242
Глюкоза крові, ммоль/л	10,37 ± 5,37	7,52 ± 3,31	0,0026
Гемоглобін, г/л	131,27 ± 16,10	132,92 ± 21,10	0,682
ЗХ, ммоль/л	5,18 ± 1,48	5,52 ± 1,53	0,287
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,16 ± 1,26	2,93 ± 1,21	0,378
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,21 ± 0,25	1,04 ± 0,23	0,001
Тригліцериди, ммоль/л	1,80 ± 0,84	1,76 ± 0,61	0,793
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,74 ± 0,37	0,76 ± 0,28	0,770
ВЕФР-А, пг/мл	153,76 [77,58—222,82]	171,10 [95,68—255,72]	0,354

подальший аналіз клініко-анамнестичних даних проводився у двох групах — у пацієнтів з ГІМеST і Lys198Lys-генотипом (n = 41) та носіїв Lys198Asn + Asn198Asn-генотипів (n = 50). Контрольну групу склали 20 здорових осіб, порівнянних за статтю та віком, у яких частота генотипів Lys198Lys, Lys198Asn, Asn198Asn склала 60, 35 та 5%.

Як видно на табл. 1, наявність генотипу Lys198Asn + Asn198Asn гена EDN-1 асоціювалась з підвищеною достовірністю ІМ у чоловіків порівняно з жінками в 3,19 разу (χ^2 = 4,01; p = 0,043). Артеріальна гіпертензія сприяє виникненню ІМ в 3,72 разу частіше за наявності генотипів Lys198Asn + Asn198Asn у порівнянні з носіями генотипу Lys198Lys гена EDN-1 (χ^2 = 4,31; p = 0,038), куріння — в 2,06 разу частіше (χ^2 = 4,66; p = 0,031). Асоціацій з іншими традиційними факторами ризику, для яких властива дисфункція ендотелію (обтяжена спадковість, гіперхолестеринемія, ожиріння) не знайдено. Анамнез ІХС до виникнення ГІМеST (стабільна, нестабільна стенокардія, раніше перенесений ІМ), особливості перебігу ІМ (локалізація, ускладнення гострою серцевою недостатністю) у хворих на ГІМеST носіїв генотипів Lys198Lys та Lys198Asn + Asn198Asn не відрізнялись. Разом з цим, за даними СКГ, ураження двох та більше коронарних судин достовірно частіше спостерігалось у носіїв алеля Asn у порівнянні з гомозиготою за алелем Lys (χ^2 = 4,35; p = 0,037).

Аналіз клініко-лабораторних показників у хворих на ГІМеST залежно від поліморфізму Lys198Asn гена EDN-1 показав достовірні відмінності таких показників, як КФК, КФК-МВ, глюкоза крові, холестерин ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) (табл. 2).

Так, пікові значення КФК, КФК-МВ у пацієнтів з ГІМеST — носіїв генотипу Lys198Asn + + Asn198Asn достовірно перевищували їх рівень

Таблиця 3. Показники внутрішньосерцевої гемодинаміки у хворих на ГІМеST та через 6 міс спостереження залежно від поліморфізму Lys198Asn гена EDN-1 (M ± m)

Показник		Lys198Lys (n = 41)	Lys198Asn + Asn198Asn (n = 50)	
КДО ЛШ, мл	1	142,07 ± 33,47	140,40 ± 40,59	0,833
	2	146,00 ± 37,37	159,00 ± 24,91	0,0362
	p	0,617	0,0069 (13,2%)	—
КСО ЛШ, мл	1	63,39 ± 17.87	62,79 ± 27,76	0,905
	2	65,10 ± 24,30	74.00 ± 17,62	0,0461
	p	0,718	0,0178 (17,9%)	—
КДР ЛШ, см	1	5,19 ± 0,59	5,22 ± 0,67	0,823
	2	5,39 ± 0,66	5,68 ± 0,40	0,0114
	p	0,152	0,0001 (8,8%)	—
КСР ЛШ, см	1	3,83 ± 0,48	3,71 ± 0,71	0,359
	2	3,95 ± 0,69	4,13 ± 0,44	0,135
	p	0,363	0,0006 (11,3%)	—
ЛП, см	1	4,12 ± 0,50	4,07 ± 0,40	0,597
	2	4,21 ± 0,53	4,32 ± 0,44	0,282
	p	0,431	0,0037 (6,1%)	—
ФВ ЛШ,%	1	52,78 ± 13,67	53,08 ± 9,69	0,903
	2	53,13 ± 8,70	51,78 ± 9,24	0,476
	p	0,890	0,494	—
E/A	1	0,83 ± 0,37	0,96 ± 0,43	0,130
	2	1,12 ± 0,65	1,15 ± 0,46	0,798
	p	0,0151	0,0354 (19,8%)	—
ММ ЛШ, г	1	255,92 ± 85,03	240,82 ± 83,08	0,426
	2	263,69 ± 89,41	273,51 ± 75,24	0,571
	p	0,688	0,0418 (13,6%)	—

Примітка. 1 — стаціонарний період ГІМеST, 2 — через 6 міс спостереження після ГІМеST.

у носіїв генотипу Lys198Lys (p = 0,048; p = 0,032 відповідно), що свідчить про більший об'єм ушкодженого міокарда у носіїв генотипу Lys198Asn + Asn198Asn. Рівень глюкози крові у носіїв генотипу Lys198Lys достовірно перевищував її рівень у носіїв алеля Asn (p = 0,0026), що поєднувалось з більшою частотою коморбідного ІЦД 2 типу в першій групі у порівнянні з другою (χ^2 = 6,11; p = 0,014). З числа показників ліпідного спектра увагу привертають відмінності щодо рівня ХС ЛПВЩ, який у хворих на ГІМеST — носіїв генотипу LysLys достовірно перевищував значення у пацієнтів з варіантами генотипів Lys198Asn + Asn198Asn (p = 0,001). Такі результати узгоджуються з даними G. Pare та співавт. (2007), які при вивченні впливу 103 генів — кандидатів на ризик атеросклерозу визначили, що в жіночій популяції носійство алеля Asn гена EDN-1 асоціювалось з достовірним зниженням рівня ХС ЛПВЩ.

Одним з маркерів ендотеліальної функції є васкулоендотеліальний фактор росту (ВЕФР), що виконує ключову роль в індукції ангіогенезу, утворенні колатералей в ішемізованому міокарді, його реваскуляризації [12]. В експерименті стимуляція ендотелію підвищеними концентраціями ВЕФР призводила до посилення утворення ЕТ-1 як в ушкодженому міокарді, так і граничній та інтактній зонах [9]. При порівнянні медіанних значень рівня ВЕФР-А у загальній популяції пацієнтів з ГІМеST спостерігалось достовірне підвищення рівня цитокіну відносно контролю (160,33 [83,82—299,62] пг/мл) та (112,30 [75,45—164,65] пг/мл відповідно), (p = 0,05), що свідчить про активацію утворення ВЕФР-А внаслідок ГІМ, однак достовірних відмінностей рівня цитокіну між носіями генотипів Lys198Lys та Lys198Asn + Asn198Asn не знайдено (p = 0,354).

Порівняння параметрів внутрішньосерцевої гемодинаміки у носіїв генотипу Lys198Lys у порівнянні з Lys198Asn + Asn198Asn у гострому періоді ГІМеST показав відсутність достовірних відмінностей між значеннями об'ємів та розмірів ЛШ, розмірами лівого передсердя (ЛП), ФВЛШ, масою міокарда (ММ) ЛШ (табл. 3).

За результатами допплерехокардіографії спостерігалось зниження E/A в обох групах, що свідчить про порушення релаксації ЛШ, характерне для гострої фази ІМ. Через 6 міс після ГІМеST у пацієнтів — носіїв генотипу Lys198Asn + + Asn198Asn порівняно з хворими, що мали генотип Lys198Lys, визначались достовірно вищі значення КДО (p = 0,0362), КСО (p = 0,0461), КДР (p = 0,0114). Відмінності показників

КСРЛШ, ЛП, ФВЛШ, Е/А, ММЛШ були недостовірними. Динамічні зміни структурно-функціональних показників міокарда в групі порівняння відрізнялись. Так, у пацієнтів — носіїв генотипу Lys198Lys через 6 міс після ГІМеST показники КДО, КСО, КДР, КСР, ЛП, ФВЛШ, ММЛШ достовірно не відрізнялись від вихідних, що свідчить про сприятливий перебіг післяінфарктного ремоделювання та протективне значення генотипу Lys198Lys гена EDN-1. У хворих на ГІМеST з варіантами генотипів Lys198Asn + Asn198Asn через 6 міс після події визначалось достовірне збільшення показників КДО (p = 0,069; 13,2 %), КСО (p = 0,0178; 17,9 %), КДР (p = 0,0001; 8,8 %), КСР (p = 0,0006; 11,3 %), ЛП (p = 0,0037; 6,1 %), ММЛШ (p = 0,0418; 13,6 %), тобто відбувалось прогресування дилатації порожнини ЛШ, збільшення його розмірів, діаметра лівого передсердя, ММЛШ, що вказує на схильність носіїв генотипу Lys198Asn + + Asn198Asn гена EDN-1 до несприятливого дезадаптивного варіанта післяінфарктного ремоделювання. Привертає увагу відсутність в обох групах достовірних змін ФВЛШ, та якщо в першій групі хворих це логічно пов'язано із сприятливою динамікою інших параметрів, то у другій — поєднання дилатації порожнини ЛШ та збільшення його діаметра зі збереженою ФВЛШ відповідає закону компенсації Франка—Старлінга, який діє за рівня КДО від 75 до 210 мл. Достовірне збільшення відношення Е/А, яке визначалось в обох групах, відображає прогресуючу діастолічну дисфункцію та її перехід в II тип — псевдонормалізації.

Дистанція виконання тесту 6-хвилинної ходьби в першій групі хворих склала (488,6 ± 67,9) м, у другій — (416,5 ± 71,5) м, (p = 0,045), що свідчить про вищий рівень толерантності до фізичного навантаження у пацієнтів — носіїв генотипу Lys198Lys гена EDN-1 у порівнянні з хворими — носіями алеля Asn. Таким чином, поєднання сприятливих змін внутрішньосерцевої гемодинаміки, переносимості фізичного навантаження у пацієнтів — носіїв генотипу LysLys протягом 6 міс після ГІМеST свідчить про протективну роль варіанта Lys198Lys стосовно процесу післяінфарктного ремоделювання. Хворі, що перенесли ГІМеST, носії генотипів Lys198Asn + + Asn198Asn відрізнялись прогресуючим збільшенням порожнини ЛШ, зниженням толерантності до фізичного навантаження, що дозволяє вважати наявність генотипів Lys198Asn та Asn198Asn фактором, що асоціюється з дезадаптивним перебігом післяінфарктного ремоделювання та розвитку хронічної серцевої недостатності (ХСН).

Серед низки поліморфних варіантів гена EDN-1, що впливають на серцево-судинний ризик, в клінічних дослідженнях найбільше вивчається поліморфізм Lys198Asn гена ЕТ-1, що розташований на хромосомі 6p24-p23 та складається з 5 екзонів та 4 інтронів. Заміна гуаніну на тимін в позиції 594 нуклеотидної послідовності (594G > T) призводить до заміни амінокислоти лізин (Lys) на аспарагін (Asn) в кодоні 198 поліпептиду (Lys198Asn), змінює структуру та активність білка [11, 22]. Дослідження асоціацій поліморфних варіантів Lys198Asn гена EDN-1 проводилось при артеріальній гіпертензії, ІХС, ХСН, інсультах, визначався зв'язок з їх поширеністю, впливом на перебіг захворювання, ускладненнями, темпами прогресування, прогнозом. У більшості досліджень встановлено зв'язок між генотипом Asn198Asn, алелем Asn та більш високими значеннями ЕТ-1 в крові, що дає підстави вважати контингент хворих — носіїв алеля Asn групою високого ризику розвитку несприятливих серцево-судинних подій [7, 8, 15, 19].

A. Popov та співавт. (2008) у пацієнтів з тяжкою АГ визначили, що носійство ТТ-гомозиготи (AsnAsn-гомозиготи) асоціювалось з більшою частотою ІХС, особливо трисудинного коронарного ушкодження. Автори вважають, що саме цей поліморфізм у позиції 198 дозволяє диференціювати групи високого ризику в гетерогенній популяції хворих на АГ [21]. У жінок з ІХС без ангіографічних ознак коронарного атеросклерозу по мірі посилення ендотеліальної дисфункції та вазоспастичної реакції плечової артерії при пробі з реактивною гіперемією достовірно частіше зустрічалось носійство алеля Asn та збільшення частоти ІМ, яка у пацієнтів з тяжким ступенем ендотеліальної дисфункції складала 67 %, помірним ступенем — 29,6 % [5]. Відносний ризик розвитку кардіального синдрому Х у жінок з генотипами Asn198Asn та Lys198Asn був в 20,3 разу вищим у порівнянні з носійством генотипу LysLys без ІХС в анамнезі [8]. Поодинокі дослідження присвячені вивченню ролі поліморфізму Lys198Asn гена EDN-1 у хворих з ГКС та ГІМ. У хворих з ГКС визначено асоціацію між носійством алеля Asn в гомота гетерозиготному станах з більшою концентрацією ЕТ-1 в крові у порівнянні з генотипом LysLys, однак зв'язків поліморфізму гена EDN-1 з іншими характеристиками ГІМ виявлено не було [8]. В.В. Кашталап (2015) у хворих на ГІМеST виявив асоціацію поліморфних варіантів гена EDN-1 з несприятливими серцево-судинними фенотипами (АГ, ЦД, інсульт, мультифокальний атеросклероз), а також роль полі-

морфізму гена EDN-1 в прогресуванні мультифокального атеросклерозу [4]. Разом з цим, M. Palacin та співавт. (2009) у чоловіків віком до 55 років не знайшли асоціації між розвитком ІМ та частотою поліморфізмів вищеозначеного гена [18].

Вплив ЕТ-1 на структурно-функціональні параметри міокарда обумовлений здатністю пептиду посилювати фіброз міокарда шляхом активації проліферації кардіальних фібробластів, експресії молекул адгезії, стимуляції відкладення екстрацелюлярного матриксу, а також гемодинамічною складовою, що пов'язана із системною та коронарною вазоконстрикцією, посиленням перед- та постнавантаження, ішемією міокарда [1, 7, 17, 14, 20]. Нечисленні дослідження присвячені внеску гена-кандидата EDN-1 та його поліморфних варіантів Lys198Asn в розвиток гіпертрофії міокарда лівого шлуночка, зміни розмірів та об'ємів порожнин серця, тобто процесу ремоделювання міокарда. Так, Г.О. Палагнюк, В.М. Жебель (2016) у хворих на неускладнену ГХ та ускладнену ХСН визначили, що носійство алеля Asn асоціювалось з негативними змінами показників гіпертрофії міокарда, об'ємів ЛШ, ФВЛШ, загального периферичного опору, діастолічної функції, САТ, ДАТ, що зростали по мірі обтяження перебігу ГХ. Автори вважають, що хворі на ГХ, носії алеля Asn гена EDN-1 мають несприятливий прогноз перебігу захворювання та розвитку ХСН [19]. Кореляцію алеля Asn гена EDN-1 з гіпертрофією ЛШ при ГХ знайдено в інших дослідженнях [3, 6, 20]. M. Colombo та співавт. (2006) вивчали внесок поліморфізму Lys198Asn гена EDN-1 та H323H гена ЕТ-А рецепторів у розвитку ХСН у хворих з ФВЛШ ≤ 40 %. Ризик ХСН зростав у носіїв генотипу Asn198Asn у порівнянні з алелем Lys (OR = 3,2; p = 0,03). При поєднанні носійства гомозиготного поліморфізму Asn198Asn гена EDN-1 та ТТ гена ЕТ-А відбувалось значне збільшення ризику ХСН (OR = 8,6; p = 0,005), що відображалось зниженням ФВ та більш високими значеннями КДР та КСР у порівнянні з пацієнтами — носіями гомозигот Lys та С відповідних генів [13].

Таким чином, у хворих, що перенесли ГІМеST, поліморфні варіанти Lys198Asn + Asn198Asn гена EDN-1 у порівнянні з генотипом Lys198Lys асоціюються з індивідуальною схильністю до формування дилатації ЛШ, тобто до несприятливого або дезадаптивного варіанта післяінфарктного ремоделювання міокарда. Отримані результати узгоджуються з даними літератури щодо протективної ролі генотипу Lys198Lys та негативної — алеля Asn гена EDN-1 стосовно прогресування ряду кардіоваскулярних захворювань, що, найімовірніше, пов'язано з більш високими концентраціями ЕТ-1 у носіїв алеля Asn гена EDN-1.

Висновки

1. У хворих на ГІМеST носіїв алеля Asn у порівнянні з Lys198Lys гена EDN-1 спостерігалась більша вірогідність події у чоловіків у порівнянні з жінками в 3,19 разу (χ^2 = 4,01; p = 0,043); артеріальна гіпертензія сприяла виникненню ГІМ в 3,72 разу частіше (χ^2 = 4,31; p = 0,038); куріння — в 2,06 разу (χ^2 = 4,66; p = 0,031).

2. Генотипи Lys198Asn та Asn198Asn поліморфізму гена EDN-1 у порівнянні з генотипом Lys198Lys у пацієнтів з ГІМеST асоціюються зі стенозом більш ніж двох коронарних артерій, більш високими значеннями маркерів ушкодження міокарда — КФК, КФК-МВ.

3. У гострому періоді ГІМеST структурно-функціональні показники міокарда залежно від поліморфізму Lys198Asn гена EDN-1 не відрізнялись. Через 6 міс після події у носіїв генотипів Lys198Asn + Asn198Asn у порівнянні з генотипом Lys198Lys відбувалось збільшення розмірів та об'ємів порожнини ЛШ, ММЛШ, діаметра ЛП, тобто відзначалась схильність до прогресуючого процесу ремоделювання міокарда та розвитку ХСН.

Перспективи подальших досліджень. У майбутньому планується використовувати визначення поліморфізму Lys198Asn гена EDN-1 для виявлення схильності до розвитку дезадаптивного ремоделювання ЛШ після перенесеного ГІМеST.

***Конфлікту інтересів немає. Участь авторів**: розробка ідеї, планування бази даних, статистична обробка даних, розробка висновків — О.В. Петюніна; загальне керівництво, перспективи розвитку — М.П. Копиця; узагальнення отриманих даних і висновків — В.Ю. Іальчинська; постановка методики — Л.Л. Пєтєньова.*

Список літератури

1. Алиева А.М., Чиркова Н.Н., Пинчук Т.В. и др. Эндотелины и сердечно-сосудистая патология // Рос. кардиол. журн.— 2014.—№ 11(115).—С. 83—87. http://dx.doi.org/10/15829/1560-4071-2014-11-83-87.
2. Глєбова О.В. Роль ендотеліальної дисфункції у прогресуванні хронічної серцевої недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця з постінфарктним кардіосклерозом: автореф. дис. …канд. мед. наук, Харків, 2013.— 23 с.
3. Ілляш М.Г., Андрущенко Т.А., Басанець А.В., Долінчук Л.В. Молекулярно-генетичний аналіз гіпертрофії міокарда в шахтарів вугільних шахт України // Укр. кардіол. журн.— 2014.— №1.— С. 50—55.
4. Кашталап В.В. Клиническая и прогностическая значимость молекулярно-генетических маркеров формирования и прогрессирования мультифакториального атеросклероза у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST: дис. …докт. мед. наук.— Кемерово, 2015.— 257 с.
5. Курникова Е.А., Ковалев Ю.Р., Рябкова Т.Н. и др. Функциональное состояние эндотелия и структурный полиморфизм ДНК у женщин с ишемической болезнью сердца без ангиографических признаков стеноза коронарных артерий // Артериальная гипертензия.— 2010.— № 16 (6).— С. 577—581.
6. Минушкина Л.О. Генетические факторы при гипертонической болезни: связь с особенностями течения, развитием осложнений, эффективностью терапии: дис… докт. мед. наук — М., 2008.— 186 с.
7. Тепляков А.Т., Березикова Е.Н., Шилов С.Н. Сердечная недостаточность. Клинико-генетические аспекты ишемического ремоделирования и апоптоза миокарда в развитии сердечной недостаточности.— Томск: STT, 2015.— 400 с.
8. Феоктистова В.С., Липунова А.С., Колесниченко М.Г. и др. Полиморфизм генов эндотелиальной NO-синтазы, эндотелина-1 как фактор риска кардиального синдрома Х у женщин // Проблемы женского здоровья.— 2012.— № 3 (7).— С. 24—29.
9. Шурыгин М.Г., Шурыгина И.А., Каня О.В. и др. Значение повышения продукции эндотелина при инфаркте миокарда // Фундаментальные исследования.— 2015.— № 1—6.— С. 1281—1287.
10. Adlbrecht C., Andreas M., Redwan B. et al. Reduction of enzymatic infarct size by endotheline receptor blockade in acute ST-segment elevation myocardial infarction // Eur. Heat J.— 2010.— Vol. 31 (Abst. Suppl.).— P. 892.
11. Ahmed M., Rghigh A. Polymorphism in Endothelin-1 Gene: An Overview // Curr. Clin. Pharmacol.— 2016.— Vol. 11 (3).— P. 191—210. PMID: 27397091. doi: 10.2174/1574884711666160701000900.
12. Berezin A.E. Predicitive role of circulating vascular endothelial growth factor-1 in patients with cardiovascular diseases // J. Dis. Markers.— 2014.— Vol. 1 (3).— id1013.
13. Colombo M.G., Ciofini E., Paradossi U. et al. ET-1 Lys198Asn and ET(A) receptor H323H polymorphisms in heart failure. A case-control study // Cardiology.— 2006.— Vol. 105 (4).— P. 246—252. Epub 2006 Mar 30. doi:10.1159/000092374.
14. Davenport A.P., Hyndman N., Dhaun C. et al. Endothelin // Pharmacol. Rev.— 2016.— Vol. 68 (2).— P. 357—418. doi: 10.1124/pr.115.011833.
15. Dhawan I., Choudhury M., Hote M.P. et al. Is Endothelin Gene Polymorphism Associated with Postoperative Atrial Fibrillation in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting? // Ann. Card. Anaesthesia.— 2017.— Vol. 20 (3).— P. 341—347. http://doi.org/10.4103/aca.ACA_264_16.
16. Doggell S.A. The endothelin system and its role in acute myocardial infarction // Expert Opin. Ther. Targets.— 2004.— Vol. 8 (3).— P. 191—201. doi: 10.1517/14728222.8.3.191.
17. Kolettis T.M., Barton M., Langleben D., Matsumura Y. Endothelin in coronary artery disease and myocardial infarction // Cardiol. Rev.— 2013.— Vol. 21 (5) — P. 249—256. doi: 10.1097/CRD.0b013e318283f65a.
18. Palacin M., Rodriges-Pascual F., Reguero J.R. et al. Lack of association between endothelin-1 gene variants and myocardial infarction // J. Atherosclerosis and Thromb.— 2009.— Vol. 16 (4).— P. 388—395. doi: https://doi.org/10.5551/jat.No1149.
19. Palahniuk H.O., Pashkova I.I., Zhebel V.M. et al. Gene polymorphism of ET-1 and its plasma levels in men with uncomplicated essential hypertension and left ventricular hypertrophy // Biological Markers and Guided Therapy.— 2016.— Vol. 3.— P. 45—46. doi: 0.13140/RG.2.1.4823.9768.
20. Peng T., Hu Z., Wu L. et al. Correlation between endothelial dysfynction and left ventricular remodeling in patients with chronic kidney disease // Kidney Blood Res.— 2014. —Vol. 39 (5).— P. 420—426. doi: 10.1159/000368455.
21. Popov A.F., Schulz E.G., Hinz J. et al. Impact of endothelin-1 Lys198Asn polymorphism on coronary artery disease and endorgan damage in hypertensives // Coron. Artery Dis.— 2008.— Vol. 19 (7).— P. 429—434. doi: 10.1097/MCA.0b013e32830936e5
22. Roberts R., Marian A.J., Dandona S., Stewart A.F. Genomics in cardiovascular disease // J. Am. Coll. Cardiol.— 2013.— Vol. 61 (20).— P. 2029—2037. doi: 10.1016/j.jacc.2012.12.054.
23. Tsumamoto T., Wada A., Hayashi M. et al. Relationship between transcardiac gradient of endothelin-1 and left ventricular remodelling in patients with first anterior myocardial infarction // Eur. Heart J.— 2003.— Vol. 24 (4).— P. 346—355. PMID:12581682.

О.В. Петюнина, Н.П. Копица, В.Ю. Гальчинская, Л.Л. Петенева
ДУ «Национальный институт терапии имени Л.Т. Малой НАМН Украины», Харьков

Особенности ремоделирования сердца у больных, перенесших острый инфаркт миокарда с элевацией сегмента ST, в зависимости от полиморфизма Lys198Asn гена эндотелина-1

Цель работы – изучить клинико-генетические аспекты ассоциаций полиморфизма Lys198Asn гена эндотелина-1 (EDN-1) с развитием ремоделирования миокарда после перенесенного острого инфаркта миокарда с элевацией сегмента ST (ОИМэST).

Материалы и методы. В исследование включен 91 пациент с ОИМэST, 70 (77%) мужчин и 21 (23%) женщина в возрасте (60,3 ± 9,4) года после проведения селективной коронароангиографии со стентированием инфаркт-зависимой артерии. Исследование аллельного полиморфизма Lys198Asn гена EDN-1 проводили методом полимеразной цепной реакции с электрофоретической схемой детекции результата. Наблюдение за пациентами осуществлялось в течение 6-месячного периода.

Результаты и обсуждение. Ассоциация с возникновением ОИМэST у мужчин с генотипами Lys198Asn + Asn198Asn гена EDN-1 в 3,19 раза выше, чем у женщин (χ^2 = 4,01; p = 0,043); с наличием артериальной гипертензии – в 3,72 раза выше (χ^2 = 4,31; p = 0,038); у курящих – в 2,06 раза (χ^2 = 4,66; p = 0,031), что ассоциируется с более тяжелыми повреждениями коронарных сосудов. В остром периоде ОИМэST структурно-функциональные показатели миокарда в зависимости от полиморфизма Lys198Asn гена EDN-1 не отличались. Через 6 мес после события у носителей аллеля Asn в сравнении с генотипом Lys198Lys наблюдалось увеличение размеров и объемов полостей левого желудочка, массы миокарда левого желудочка, диаметра левого предсердия, то есть отмечалась склонность к прогрессирующему процессу ремоделирования миокарда и развитию хронической сердечной недостаточности.

Выводы. У больных, перенесших ОИМэST, генотипы Lys198Asn и Asn198Asn гена EDN-1 в сравнении с генотипом Lys198Lys ассоциируются с индивидуальной склонностью к формированию дилатации левого желудочка, то есть неблагоприятному (дезадаптивному) постинфарктному ремоделированию миокарда.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда с элевацией сегмента ST, полиморфизм Lys198Asn гена ендотелина-1, ремоделирование левого желудочка.

O.V. Petyunina, M.P. Kopytsya, V.Yu. Galchinska, L.L. Pietienova
SI «National Institute of Therapy named after L.T. Mala of NAMS of Ukraine», Kharkiv

The peculiarities of heart remodeling in patients after myocardial infarction with ST-segment elevation depending on the Lys198Asn polymorphism of endothelin 1 gene

Objective — to investigate clinical and genetic aspects of associations of Lys198Asn endothelin 1 (EDN 1) gene polymorphism with the development of remodeling after myocardial infarction with ST-segment elevation (STEMI).

Material and methods. The study involved 91 patients with STEMI, 70 (77 %) male and 21 (23 %) female, at average age (60.3 ± 9.4) years old after selective coronary angiography with infarct-related artery stenting. Polymerase chain reaction was used to determine allele polymorphism Lys198Asn of EDN 1 gene. The observation period duration was 6-month.

Results and discussion. The association with the STEMI onset in male patients with Lys198Asn + Asn198Asn genotype of EDN 1 gene was in 3.19 times higher, then in female ($\chi^2 = 4.01$, $p = 0.043$); at arterial hypertension presence — in 3.72 times ($\chi^2 = 4.31$, $p = 0.038$), in tobacco smokers — in 2.06 ($\chi^2 = 4.66$, $p = 0.031$), which was associated with more severe damages of the coronary arteries. In the acute STEMI period, the structural and functional data depending on polymorphous locus Lys198Asn of EDN 1 gene did not differ. After 6-month observations, in Asn-careers in comparison with Lys198sLys-careers, the increase in the left ventricular size and cavity volumes, and myocardial mass, as well as left atrium diameter. That is, there was a tendency to a progressive process of myocardial remodeling and the development of chronic heart failure.

Conclusions. In patients after STEMI polymorphous Lys198Asn + Asn198Asn of EDN 1 gene in comparison with Lys198Lys genotype associated with the individual propensity to the formations of left ventricular dilatation and hence, the unfavorable (maladaptive) post infarctional remodeling.

Key words: ST-segment elevation, polymorphism Lys198Asn of endothelin 1 gene, left ventricular remodeling.

DOI: http://doi.org/10.30978/UTJ2018-3-4-48

УДК 616.12-008.44-085.22:576.8.088.41-095.52

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

Вплив комбінації гаплотипів генів β_1- та β_2-адренорецепторів на перебіг серцевої недостатності

С.М. Пивовар

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

Мета роботи — визначити поширеність та вплив комбінованих гаплотипів генів β_1- та β_2-адренорецепторів на перебіг серцевої недостатності (СН).

Матеріали та методи. До дослідження включено 200 хворих на СН. Оцінювали клінічний перебіг захворювання. Проводили дослідження поліморфізмів Ser49Gly та Gly389Arg гена β_1-адренорецепторів, а також Gln27Glu гена β_2-адренорецепторів. Матеріалом для молекулярно-генетичного дослідження були лейкоцити периферичної крові пацієнтів. Виділення геномної ДНК здійснювали за методом Вольфганга. Для полімеразно-ланцюгової реакції використовували праймерні послідовності.

Результати та обговорення. У ході дослідження встановлено, що найбільш несприятливим комбінованим гаплотипом генів β_1- та β_2-адренорецепторів для перебігу СН є Ser49Ser/Gly389Gly-Gln27Gln та Ser49Ser/Gly389Gly-Glu27Gln. Хворі даних когорт мають негативну динаміку величини фракції викиду лівого шлуночка та діаметра лівого передсердя впродовж періоду спостереження (подальше погіршення скоротливої здатності міокарда), погану хронотропну відповідь на застосування бісопрололу, високу частоту розвитку фібриляції передсердь та госпіталізацій у зв'язку з декомпенсацією захворювання. Поряд з цим, дані хворі є кращими відповідачами щодо застосування карведилолу. Зважаючи на ці обставини, у хворих на СН, що мають комбіновані гаплотипи поліморфізмів Ser49Ser/Gly389Gly-Gln27Gln та Ser49Ser/Gly389Gly-Glu27Gln, можливо, при виявленні даного типу поліморфізмів генів β_1- та β_2-адренорецепторів необхідно максимально раніше призначати карведилол та аміодарон (з превентивною антиаритмічною метою).

Висновки. Несприятливими комбінаціями гаплотипів генів β_1- та β_2-адренорецепторів для перебігу СН є Ser49Ser/Gly389Gly/Gln27Gln та Ser49Ser/Gly389Gly/Glu27Gln, що зустрічаються, відповідно, у 2 та 4 % хворих. У цих пацієнтів спостерігається негативна динаміка фракції викиду лівого шлуночка та діаметра лівого передсердя, висока частота розвитку фібриляції передсердь, найбільша кількість госпіталізацій у зв'язку з декомпенсацією захворювання, низька хронотропна відповідь на застосування бісопрололу. У хворих з комбінованими гаплотипами Ser49Ser/Gly389Gly/Gln27Gln та Ser49Ser/Gly389Gly/Glu27Gln застосування карведилолу є більш ефективним порівняно з бісопрололом для зниження частоти серцевих скорочень.

Ключові слова:
серцева недостатність, клінічний перебіг, поліморфізм, ген, β_1-адренорецептори, β_2-адренорецептори.

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
4 жовтня 2018 р.

За даними медичної статистики, в останні два десятиліття спостерігається неухильне зростання числа випадків серцевої недостатності (СН) практично в усіх країнах світу, незалежно від економічного стану [1]. Поширеність захворювання серед дорослого населення як у США, так і в європейських країнах становить у середньому 1,5—2,0 % популяції та прогресує з віком, у групі 80—89 років сягає 10 %. Приблизно половина пацієнтів помирають протягом 4 років, а серед хворих з тяжкою СН смертність сягає 50 % [4, 7]. Зважаючи на демографічну тенденцію в Україні — зростання питомої ваги населення

старших вікових груп, питання надання медичної допомоги цим хворим набуває дедалі більшої актуальності [1].

Інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту дозволяють домогтися зниження ризику смерті хворих на СН у середньому лише на 23 % [12]. На сьогодні β-адреноблокатори (β-АБ) є обов'язковою складовою медикаментозного лікування хворих на СН із систолічною дисфункцією лівого шлуночка (ЛШ). Їх застосування є логічним, оскільки активація симпатоадреналової системи, поряд з ренін-ангіотензиновою, відіграє ключову роль на всіх етапах серцево-судинного континууму [3, 6, 16]. Індивідуальний режим прийому та дозування препарату призначається лікарем методом спроб та помилок. На сьогодні немає відомостей про жодні біомаркери, що дозволили б прогнозувати дію препарату, в кого із хворих у вибраній дозі буде більш ефективним, на іншого не подіє, а у наступного матимуть місце небажані побічні ефекти 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 [7, 8]. 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 — однонуклеотидна позиція в геномній ДНК, для якої в певній популяції є різні варіанти послідовностей (алелі), причому рідкий алель зустрічається з частотою не менше 1 %. Результати багатьох досліджень свідчать про те, що генетичний поліморфізм β_1- та β_2-адренорецепторів (β_1-АР та β_2-АР) дозволяє виділити серед пацієнтів із СН «респондентів» до β-АБ, а значна поширеність у популяції окремих видів поліморфізму генів β_1-АР робить можливим розробку індивідуальних схем лікування з урахуванням фармакогенетичного профілю пацієнтів [8].

Мета роботи — визначити поширеність та вплив комбінованих гаплотипів генів β_1- та β_2-адренорецепторів на перебіг серцевої недостатності.

Матеріали та методи

До дослідження включено 200 хворих на СН (95 жінок та 105 чоловіків, середній вік (64,2 ± 2,3) року). Критеріями включення були: підписання інформованої згоди, систолічна дисфункція лівого шлуночка (ЛШ) на тлі післяінфарктного кардіосклерозу. Діагноз СН встановлювали у відповідності до рекомендацій Європейського товариства кардіологів (2016). [15]. Контрольну групу склали 30 осіб відповідного віку та статі без ознак СН. Титрування дози β-АБ проводили у відповідності до рекомендацій Європейського товариства кардіологів з діагностики та лікування СН (2016) [15]. У 195 хворих було визначено поліморфізм гена β_1-АР. Для цього проводили забір венозної крові в пробірку з 0,3 мл 4 % цитрату натрію. Надалі виділяли ДНК з лімфоцитів за методом Вольфганга [2]. Були синтезовані праймери гена β_1-АР (за двома алелями — 49 и 389). Прямі та зворотні праймери мали, відповідно, наступні нуклеотидні послідовності [13]:

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].

У 200 хворих на СН провели типування зразків ДНК за геном β_2-АР. Визначення проводили з використанням пари специфічних олігонуклеотидних праймерів («Fermentas», Литва) з ділянками даного гена (прямий: 5'-GAA TGA GGC TTC CAG GCG TC-3'; зворотний: 5'-GGC CCA TGA CCA GAT CAG CA-3'). Полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР) проводили в 20 мкл реакційної суміші, складеної з компонентів стандартного набору GenePak PCR Core (лабораторія «ІзоГен», Росія), що містила 50 нг ДНК і 0,2 мкМ кожного з праймерів. Температура денатурації ДНК становила 94 °С (1 хв), відпалу праймерів — +61 °С (1 хв), синтезу — 72 °С (1 хв). Кількість циклів дорівнювала 30.

Для визначення генотипу 79C > G гена β_2-АР отримані ампліфікати підлягали рестрикційному аналізу. 20 мкл продукту ампліфікації переносили в суміш для рестрикційного аналізу. Для проведення рестрикційного аналізу використовували 10 одиниць активності/пробу рестриктази Fnu4HI у відповідному буфері («Fermentas», Литва). Рестрикція тривала протягом ночі за температури 37 °С. Візуалізацію отриманих рестрикційних фрагментів довжиною 229, 174 та 97 п.н. та ампліфікатів — 380 п.н., визначення генотипу 79C > G проводили за допомогою горизонтального електрофорезу в 3 % агарозному гелі (40 хв при 130 V) в 1хТВЕ (50 мМ трис-H3BO3 та 2 мМ ЕДТА, pH 8,0), забарвленому етидіумом бромідом. У результаті рестрикційного аналізу ампліфікатів (довжина фрагмента становить 380 п.н.) гена β_2-АР фрагменти 97 п.н. та 229 п.н. отримували тільки у випадку присутності алеля Glu27, який виникає внаслідок заміни С на G. Як маркер довжини фрагментів

Таблиця 1. Частота поліморфізму Ser49 гена β_1-АР

Поліморфізм	Група		p
	Хворі на 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	—

Таблиця 2. Частота поліморфізму Arg389 гена β_1-АР

Поліморфізм	Група		p
	Хворі на 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	Група		p
	Хворі на 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

використовували 50 п.н. ДНК М50 (лабораторія «ІзоГен», Росія). Візуалізацію фрагментів здійснювали за допомогою ультрафіолетового випромінювача ECX-15.M (Франція), відеосистеми Gel Imager 2 (НПФ «Біоклон», Москва) та програмного забезпечення Gel Explorer. 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 та критерію χ^2. 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 ± SD, де M — середня величина, SD — стандартне відхилення. Розрахунки проводились пакетом прикладної програми Statistica 6.0.

Результати та обговорення

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

Статистичний аналіз не виявив достовірної різниці за розподілом частот даного поліморфізму між групами. Аналіз також не виявив гендерних відмінностей в розподілі поліморфізмів.

Проаналізовано частоти поєднання різних мутацій гена (гаплотип) (табл. 3).

Не виявлено достовірної різниці в розподілі гаплотипів гена β_1-АР у хворих на СН до референтної групи (див. табл. 3). Не встановлено закономірності між розвитком фібриляції передсердь (ФП) та гаплотипом гена β_1-АР (табл. 4).

Подальший аналіз продемонстрував, що хворі з гаплотипом Ser49Ser/Gly389Gly мають найбільшу частоту розвитку госпіталізацій протягом 3 років у зв'язку з декомпенсацією СН (93,3 %). Цей показник достовірно більший порівняно з частотою госпіталізацій у групі хворих з гаплотипами Ser49Ser/Arg389Gly та Ser49Ser/Arg389Arg, та не відрізнявся від такого в групі Ser49Gly/Arg389Arg (табл. 5).

За 3 роки у підгрупі з гаплотипом Ser49Ser/Gly389Gly померли 4 (26,7 %) хворих, у підгрупі з гаплотипом Ser49Ser/Arg389Gly — 11 (19,6 %) та 20 (25,3 %) у підгрупі з гаплотипом Ser49Ser/Arg389Arg (табл. 6). Дані не мають достовірної різниці.

У результаті проведеного генотипування хворих на СН на 79C > G поліморфізм гена β_2-АР

Таблиця 4. Частота розвитку ФП у хворих на СН (n = 195)

Параметр	Гаплотип				
	Ser49Ser/ Gly389Gly (n = 15)	Ser49Ser/ Arg389Gly (n = 56)	Ser49Ser/ Arg389Arg (n = 79)	Ser49Gly/ Arg389Arg (n = 25)	Ser49Gly/ Arg389Gly (n = 20)
Фібриляція передсердь (1)	4 (26,7 %) *	19 (33,9 %)*	21 (26,6 %)*	4 (16,0 %)*	0
Синусовий ритм (2)	11 (73,3 %)	37 (66,1 %)	58 (73,4 %)	19 (76,0 %)	20 (100 %)
p (1 : 2)	< 0,05	< 0,001	< 0,02	< 0,05	—

Примітка. *Достовірність різниці між групами (за статистичним методом ANOVO). Розташування зірочки на різних рівнях вказує на достовірність (p < 0,05), так само в табл. 5, 6, 10.

Таблиця 5. Частота госпіталізацій за 3 роки у зв'язку з декомпенсацією СН (n = 195)

Параметр	Гаплотип				
	Ser49Ser/ Gly389Gly (n = 15)	Ser49Ser/ Arg389Gly (n = 56)	Ser49Ser/ Arg389Arg (n = 79)	Ser49Gly/ Arg389Arg (n = 25)	Ser49Gly/Arg 389Gly (n = 20)
Госпіталізовано (1)	14 (93,3 %)*	24 (42,9 %)*	27(34,2 %)*	24 (96,0 %)*	11 (55 %)*
Не госпіталізовано (2)	1 (6,7 %)	32 (57,1 %)	52 (65,8 %)	1 (4,0 %)	9 (45,0 %)
p (1 : 2)	< 0,001	> 0,05	< 0,001	< 0,001	> 0,05

Таблиця 6. Смертність хворих на СН упродовж 3 років спостереження (n = 195)

Параметр	Гаплотип				
	Ser49Ser/ Gly389Gly (n = 15)	Ser49Ser/ Arg389Gly (n = 56)	Ser49Ser/ Arg389Arg (n = 79)	Ser49Gly/ Arg389Arg (n = 25)	Ser49Gly/Arg 389Gly (n = 20)
Несприятливий перебіг (1)	4 (26,7 %)*	11 (19,6 %)*	20 (25,3 %)*	0	0
Сприятливий перебіг (2)	11 (73,3 %)	45 (80,4 %)	59 (74,5 %)	25 (100 %)	20 (100 %)
p (1 : 2)	> 0,05	< 0,001	< 0,001	—	—

було виділено рестрикційні фрагменти трьох генотипів (C/C, G/C і G/G).

Статистичний аналіз показав, що 33 % хворих на СН є гомозиготами за «диким» алелем С. 13 % пацієнтів є гомозиготами за алелем G. 54 % хворих — гетерозиготами (табл. 7). Алель С реєструється серед хворих з частотою 0,6. Алель G — 0,4.

Не було виявлено значущого взаємозв'язку між поліморфізмом гена β_2-АР та параметрами морфофункціонального стану серця за даними ехокардіоскопії.

Проаналізовано частоту розвитку ФП у хворих на СН. Найменша частота розвитку ФП у 11,5 % реєструється у хворих, що є гомозиготними носіями алеля G (Glu/Glu) (табл. 8). Найбільша частота розвитку даного виду аритмії була у гомозиготних пацієнтів за «дикого» алеля С/С (Gln/Gln) — 59,1 % (p = 0,07).

Після об'єднання груп хворих, що є гомозиготами за алелем С (Gln/Gln) з гетерозиготами (G/C — Glu/Gln), було виявлено, що синусовий ритм зберігається у 88,4 % носіїв гена β_2-АР типу G/G (Glu/Glu). Тоді як серед хворих з алелем С синусовий ритм зберігається лише у 51,1 % (χ^2 = 12,781; p < 0,001) (табл. 9).

Проаналізовано частоту шлуночкової екстрасистолії у хворих на СН залежно від поліморфізму гена β_2-АР. Найменша частота розвитку шлуночкової екстрасистолії реєструється у хворих на СН, що є гомозиготними носіями «дикого» алеля С (табл. 10), порівняно з гетерозиготами та «мутованими» гомозиготами.

Після об'єднання груп хворих, що є гомозиготами за алелем G з гетерозиготами (G/C), аналіз дозволив виявити, що шлуночкова ектопічна активність не є патологічною у хворих, що є носіями «дикого» алеля С. Тоді як серед хворих з алелем G (гомо- та гетерозиготи) шлуночкова ектопічна активність є патологічною у 14,0 % (χ^2 = 4,488; p < 0,05) хворих (табл. 11).

Надалі було проаналізовано частоту поєднання мутацій генів β_1- та β_2-АР у хворих на СН (табл. 12).

Таблиця 7. Розподіл частот генотипів та алелів поліморфізму гена β_2-АР Gln27Glu при СН (n = 200)

Генотип	Частота, %	Алель	Частота
C/C (Gln27Gln)	33 (n = 66)	C	0,6
G/C (Glu27Gln)	54 (n = 108)	—	—
G/G(Glu27Glu)	13 (n = 26)	G	0,4

Таблиця 8. Частота розвитку ФП у хворих на СН (n = 200)

Ритм	Генотип гена β_2-АР		
	G/G (Glu/Glu) (n = 26)	G/C (Glu/Gln) (n = 108)	C/C (Gln/Gln) (n = 66)
Фібриляція передсердь (1) (n = 88)	3 (11,5 %)	46 (42,3 %)	39 (59,1 %)
Синусовий (2) (n = 112)	23 (88,4 %)	62 (57,4 %)	27 (40,9 %)
p (1 : 2)	< 0,02	> 0,05	> 0,05

Таблиця 9. Ймовірність розвитку ФП у хворих на СН (n = 200)

Ритм	Генотип	
	G/G (Glu/Glu) (n = 26)	(Glu/Gln + Gln/Gln) (n = 174)
Фібриляція передсердь	3 (11,5 %)	85 (48,9 %)
Синусовий	23 (88,4 %)	89 (51,1 %)
χ^2 = 12,781; p < 0,001		

Таблиця 10. Розподіл частоти шлуночкових екстрасистол у хворих на СН залежно від поліморфізму гена β_2-АР (n = 86)

Порушення ритму	Генотип			p
	G/G (Glu/Glu) (n = 11)	G/C (Glu/Gln) (n = 46)	C/C (Gln/Gln) (n = 29)	
Шлуночкова екстрасистолія	2 (18,2 %)*	6 (13,0 %)*	0 (0 %)*	< 0,02

Таблиця 11. Частота розвитку шлуночкових екстрасистол у хворих на СН (n = 86)

Порушення ритму	G/G + G/C (Glu/Glu + Glu/Gln) (n = 57)	C/C (Gln/Gln) (n = 29)
Шлуночкова екстрасистолія	8 (14,0 %)	0 (0 %)
Без патологічної шлуночкової ектопічної активності	49 (86 %)	29
χ^2 = 4,488; p < 0,05	—	—

Таблиця 12. Частота комбінацій гаплотипів генів β_1- та β_2-АР (n = 195)

Комбінація гаплотипів	Хворі на СН
Ser49Ser/Gly389Gly—Gln27Gln	4 (2,05 %)
Ser49Ser/Gly389Gly—Glu27Gln	8 (4,10 %)
Інші види комбінацій	183 (93,85 %)

Комбінований гаплотип Ser49Ser/Gly389Gly-Gln27Gln зустрічається у 2 %, Ser49Ser/Gly389Gly—Glu27Gln — у 4 % хворих на СН. Інші види комбінацій — у 93,9 %.

Проаналізовано вплив комбінованих гаплотипів генів β_1- та β_2-АР Ser49Ser/Gly389Gly-Gln27Gln та Ser49Ser/Gly389Gly-Glu27Gln на перебіг СН (табл. 13). У групі хворих на СН, що мали дані комбіновані гаплотипи генів β_1- та β_2-АР, частіше розвивається ФП (58,3 проти 19,7 %; p < 0,02). Ці хворі частіше госпіталізуються протягом 3 років спостереження у зв'язку з декомпенсацією СН (75,0 проти 27,3 %; p < 0,05).

У хворих даної когорти під час ехокардіоскопії визначалися більші розміри порожнин ЛП (4,9 ± 0,2) проти (4,1 ± 0,1) см; p < 0,05). Хворі на СН з комбінованими гаплотипами генів Ser49Ser/Gly389Gly-Gln27Gln та Ser49Ser/Gly389Gly-Glu27Gln мають негативну динаміку величини фракції викиду ЛШ (у динаміці спостереження на тлі загальноприйнятої терапії захворювання) (– 5,2 ± 0,2) проти (+3,1 ± 0,2) %, порівняно з хворими, що мають інші поліморфізми (p < 0,02), приріст розміру лівого передсердя (+0,3 ± 0,05) проти (+0,1 ± 0,02) см; p < 0,05).

Пацієнти з комбінованими гаплотипами генів β_1- та β_2-АР Ser49Ser/Gly389Gly-Gln27Gln та Ser49Ser/Gly389Gly-Glu27Gln мають погану хронотропну відповідь на застосування β-АБ. Так, при середньодобовій дозі бісопрололу (7,25 ± 0,05) мг хворі мали зменшення ЧСС тільки на (– 10,2 ± 0,2) %, тоді як хворі з іншим поліморфізмом мали достовірне зниження ЧСС до (– 18,9 ± 0,5) %, при середньодобовій дозі бісопрололу (6,5 ± 0,03) мг.

Згідно з даними літератури, під час визначення толерантності до фізичного навантаження у пацієнтів з ідіопатичною та ішемічною кардіоміопатією було виявлено, що гомозиготні пацієнти за Gly389 мали меншу толерантність, ніж пацієнти з алелем Arg389 [6, 9]. У хворих на СН, які очікували на пересадку серця, за наявності Arg389 спостерігалось більше максимальне споживання кисню під час фізичної активності, ніж у пацієнтів з Gly389. Дослідження за участю 900 пацієнтів із захворюванням коронарних арте-

Таблиця 13. Вплив поліморфізму генів β_1- та β_2-АР на перебіг СН

Параметр	Комбіновані гаплотипи β_1- та β_2-АР		p
	Ser49Ser/Gly389Gly-Gln27Gln та Ser49Ser/Gly389Gly-Glu27Gln (n = 12)	Інші види (n = 183)	
Частота розвитку фібриляції передсердь,%	7 (58,3 %)	36 (19,7 %)	< 0,02
Частота госпіталізації,%	9 (75,0 %)	50 (27,3 %)	< 0,05
ФВ ЛШ,%	37,2 ± 1,9	45,9 ± 2,5	> 0,05
ЛП, см	4,9 ± 0,2	4,1 ± 0,1	< 0,05
КДР ЛШ, см	6,6 ± 0,3	5,8 ± 0,2	> 0,05
ФВ ЛШ,%	–5,2 ± 0,2*	+3,1 ± 0,2*	< 0,02
ЧСС,%	–10,2 ± 0,2	–18,9 ± 0,5*	< 0,001
ЛП ЛШ, см	+0,3 ± 0,05 *	+0,1 ± 0,02	< 0,05
Добова доза бісопрололу	7,25 ± 0,05	6,5 ± 0,03	< 0,05
Добова доза карведилолу	39,2 ± 0,8	47,2 ± 0,5	< 0,05

рій показало наявність значної кількості аеробної енергії під час фізичних вправ за наявності Gly49 або комбінації гаплотипів Gly49 і Arg389 [6].

У дослідженні K. Leineweber та співавт. (2006) показано, що бісопролол блокував вплив агоніста β-АР добутаміну на гемодинаміку та гуморальний статус (підвищення активності реніну) більшою мірою у носіїв варіанта Arg389, ніж Gly389 [6].

Ген β_2-АР локалізується в локусі 5q31-q32 5-ї хромосоми. Описано 12 замін у кодуючій частині. П'ять із цих поліморфних маркерів призводять до амінокислотних замін: Gly16ARg, Gln27Glu, Val134Met, Thr164Ile і Ser220Cys [5]. Дослідники асоціюють схильність до розвитку СН з поліморфізмом Gln27Glu гена β_2-АР. Однонуклеотидна заміна цитозину (С) на гуанін (G) в положенні 79 гена β_2-АР призводить до заміни глютаміну (Gln) на глутамінову кислоту (Glu) в 27-му кодоні (rs1042714). Алель С називають «диким», оскільки він найчастіше зустрічається в популяції, а алель глутамінової кислоти зустрічається в популяції рідше й тому називається «мутантним». Алельні частоти С та G у загальній популяції складають 0,55/0,45 відповідно. У багатьох роботах було показано, що частота алелів гена β_2-АР варіюється між різними етнічними групами. Так, частота мутантного алеля становить 20% серед афроамериканців, у європейській популяції та азіатів даний показник становить 35 і 7% відповідно [9].

Поліморфізм у 27-му кодоні не змінює здатність до зв'язування катехоламінів з β_2-АР та не впливає на аденілатциклазну активність. Тим не менш, дослідження продемонстрували, що цей поліморфізм тісно пов'язаний з чутливістю даного рецептора до понижуючої регуляції. Дослідження *in vitro* показали, що Glu27 алельний варіант мав високу ступінь десенсибілізації стосовно Arg16 варіанта після введення ізопреналіну. Передбачається, що мутантний алель являє собою більш високу ступінь стійкості до понижуючої регуляції, ніж дикий, оскільки він викликає зміни в конформації β_2-АР. Таким чином, ймовірно, що Glu27 поліморфний варіант відповідає за більший рівень продукції β_2-АР з високим ступенем реагування на адренергічні агоністи [6].

Продемонстровано зв'язок поліморфізму гена β_2-АР та ризику розвитку шлуночкових порушень ритму. Так, у доклінічному дослідженні M.N. Nguyen та співавт. (2015), у моделі трансгенних мишей показано провідну роль поліморфізму гена β_2-АР у виникненні шлуночкової тахікардії [14]. У клінічному дослідженні N. Sotoodehnia та співавт. (2006) продемонстрували, що гаплотип Gly16/Gln27 є фактором ризику розвитку медикаментозно-асоційованої шлуночкової тахікардії типу [17]. У свою чергу, D.E. Lanfear та співавт. (2005) [11] та N. Sotoodehnia та співавт. (2006) [17] показали, що гомозиготний генотип β_2-АР Gln27 пов'язаний з високим ризиком розвитку раптової серцевої смерті та високою частотою аритмогенної смерті серед хворих з гострим коронарним синдромом, що припиняли прийом β-АБ.

У більш пізній роботі H. Zian та співавт. (2008) не змогли довести зв'язок між мутацією генів β_1- та β_2-АР з ризиком розвитку раптової смерті (фібриляції шлуночків) у хворих з гострим коронарним синдромом [19]. Однак C. Ulucan та співавт. (2008) продемонстрували, що хворі з ідіопатичними шлуночковими порушеннями ритму мають високу частоту Glu27Glu генотипу (18,2 проти 10,1%; $p < 0,01$) [18]. Суперечливість отриманих результатів та даних літератури, ймовірно, потребують подальших досліджень за участю великої когорти хворих.

При дослідженні впливу поліморфізму гена β_2-АР на ефективність застосування β-АБ при лікуванні СН було встановлено, що у пацієнтів з гомозиготним Gln27 алелем, які отримували карведилол, поліпшення функції серця було більшим порівняно з хворими, що мають Glu27 алель [10]. Результати були підтверджені Metra та співавт. у пацієнтів із СН, які приймали карведилол більш ніж 1 рік. ФВ ЛШ була вищою у осіб, які були гомозиготні за Gln27 алелем, ніж у гомозиготних за Glu27 алелем.

Таким чином, аналізуючи отримані дані, можна зазначити, що найбільш несприятливим комбінованим гаплотипом генів β_1- та β_2-АР для перебігу СН є Ser49Ser/Gly389Gly-Gln27Gln та Ser49Ser/Gly389Gly-Glu27Gln. Хворі даних когорт мають негативну динаміку величини ФВ ЛШ та діаметра ЛП упродовж періоду спостереження (подальше погіршення скоротливої здатності міокарда), погану хронотропну відповідь на застосування бісопрололу, велику частоту розвитку ФП, найбільшу частоту госпіталізацій у зв'язку з декомпенсацією захворювання. Поряд з цим, дані хворі є кращими відповідачами щодо застосування карведилолу. Зважаючи на ці обставини, у хворих на СН, що мають комбіновані поліморфізми Ser49Ser/Gly389Gly-Gln27Gln та Ser49Ser/Gly389Gly-Glu27Gln, можливо, при діагностиці даного типу поліморфізмів генів у β_1- та β_2-АР, необхідно якомога раніше (I ФК за NYHA) призначати карведилол, аміодарон (з превентивною антиаритмічною метою) та спіронолактон.

Висновки

1. Несприятливими комбінаціями гаплотипів генів β_1- та β_2-АР для перебігу серцевої недостат-

ності є Ser49Ser/Gly389Gly/Gln27Gln та Ser49Ser/Gly389Gly/Glu27Gln, що зустрічаються, відповідно, у 2 та 4 % хворих.

2. У пацієнтів даних груп спостерігається негативна динаміка фракції викиду лівого шлуночка та діаметра лівого передсердя, висока частота розвитку фібриляції передсердь, найбільша кількість госпіталізацій у зв'язку з декомпенсацією захворювання, низька хронотропна відповідь на застосування бісопрололу.

3. У пацієнтів з комбінованими гаплотипами Ser49Ser/Gly389Gly/Gln27Gln та Ser49Ser/Gly389Gly/Glu27Gln застосування карведилолу є більш ефективним порівняно з бісопрололом для зниження частоти серцевих скорочень.

Перспективи подальших досліджень. Представлені в роботі дані вказують на необхідність продовження вивчення впливу комбінацій поліморфізмів генів β_1- (Ser49/Gly389)/β_2- (Gln27) адренорецепторів на становлення й перебіг серцевої недостатності. Результати досліджень, ймовірно, дозволять стратифікувати групи пацієнтів з несприятливим перебігом захворювання та оптимізувати індивідуальну терапевтичну/інтервенційну програму.

Конфлікту інтересів немає.

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. Bruck H, Leineweber K, Buscher R. The Gln27Glu β_2 adrenoceptor polymorphism slows the onset of desensitization of cardiac functional responses in vivo // Pharmacogenetics.— 2003.— Vol. 13.— P. 59—66. doi.org/ 10.1016/ s0531-5131(02)00535-6.
6. 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.
7. 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. 5 4.— P. 432—444. doi.org/10.1016/j.jacc.2009.05.009.
8. 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.
9. 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. 3 1.— P. 277—287. doi.org/10.3904/kjim- 2015.043.
10. Kaye D.M., Smirk B., Williams C. et al. Beta-adrenergic receptor genotype influense the response to carvedilol in patients with congestive heart failure // Pharmacogenetics.— 2003.— Vol. 13.— P. 379—382. doi.org/10.1097/00008571-200307000-00002.
11. Lanfear D.E., Jones P.G., Marsh S. et al. Beta2-adrenergic receptor genotype and survival among patients receiving beta-blocker therapy after an acute coronary syndrome // Jama.— 2005.— Vol. 294 (12).— P. 1526—1533.
12. Leonid Voronkov, Elena Filatova, Alina Lyashenko, Natalya Tkach, Pavel Babych. 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.
13. 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.
14. Nguyen M.N., Kiriazis H., Ruggiero D. et al. Spontaneous ventricular tachyarrhythmias in β2-adrenoceptor transgenic mice in relation to cardiac interstitial fibrosis // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.— 2015.— Vol. 309 (5).— P. H946—57. doi: 10.1152/ajpheart.00405.2015. Epub 2015 Jun 26.
15. 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.
16. 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.
17. Sotoodehnia N., Siscovick D.S., Vatta M. et al. Beta2-adrenergic receptor genetic variants and risk of sudden cardiac death // Circulation.— 2006.— Vol. 113 (15).— P. 1842—1848. doi.org/10.1161/ circulationaha. 105.582833.
18. Ulucan C., Cetintas V., Tetik A. et al. Beta1 and beta2-adrenergic receptor polymorphisms and idiopathic ventricular arrhythmias // J. Cardiovasc. Electrophysiol.— 2008.— Vol. 19 (10).— P. 1053—1058. doi: 10.1111/j.1540-8167.2008.01202.x. Epub 2008 May 9.
19. Zian H. Tseng, Bradley E. Aouizerat, Ludmila Pawlikowska et al. Common β Adrenergic Receptor Polymorphisms Are Not Associated with Risk of Sudden Cardiac Death in Patients with Coronary Artery Disease // Heart Rhythm.— 2008.— Vol. 5 (6).— P. 814—821. doi: 10.1016/j.hrthm.-2008.03.016.

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

Влияние комбинации гаплотипов генов β_1- и β_2-адренорецепторов на течение сердечной недостаточности

Цель работы — определить распространенность и влияние комбинированных гаплотипов генов β_1- и β_2-адренорецепторов на течение сердечной недостаточности (СН).

Материалы и методы. В исследование включили 200 больных с СН. Оценивали клиническое течение заболевания. Проводили исследования полиморфизмов Ser49Gly и Gly389Arg гена β_1-адренорецепторов, а также Gln27Glu гена β_2-адренорецепторов. Материалом для молекулярно-генетического исследования служили лейкоциты периферической крови пациентов. Выделение геномной ДНК осуществляли по методу Вольфганга. Для полимеразной цепной реакции использовали праймерные последовательности.

Результаты и обсуждение. В ходе исследования установлено, что наиболее неблагоприятными комбинированными гаплотипами генов β_1- и β_2-адренорецепторов для течения СН являются Ser49Ser/Gly389Gly-Gln27Gln и Ser49Ser/Gly389Gly-Glu27Gln. Больные этих когорт имеют негативную динамику величины фракции выброса левого желудочка и диаметра левого предсердия в течение периода наблюдения (дальнейшее ухудшение сократительной способности миокарда), плохой хронотропный ответ на применение бисопролола, большую частоту развития фибрилляции предсердий и госпитализаций в связи с декомпенсацией заболевания. Наряду с этим данные больные являются лучшими респондерами на применение карведилола. С учетом этих обстоятельств, у больных с СН, имеющих комбинированные гаплотипы полиморфизмов Ser49Ser/Gly389Gly-Gln27Gln и Ser49Ser/Gly389Gly-Glu27Gln, возможно, при обнаружении данного типа полиморфизмов генов β_1- и β_2-адренорецепторов необходимо раннее назначение карведилола и/или амиодарона (с превентивной антиаритмической целью).

Выводы. Неблагоприятными комбинациями гаплотипов генов β_1- и β_2-адренорецепторов для течения СН являются Ser49Ser/Gly389Gly/Gln27Gln и Ser49Ser/Gly389Gly/Glu27Gln, которые встречаются, соответственно, у 2 и 4% больных. У этих пациентов наблюдается отрицательная динамика фракции выброса левого желудочка и диаметра левого предсердия, высокая частота развития фибрилляции предсердий, большое количество госпитализаций в связи с декомпенсацией заболевания, низкий хронотропный ответ на применение бисопролола. У больных с комбинированными гаплотипами Ser49Ser/Gly389Gly/Gln27Gln и Ser49Ser/Gly389Gly/Glu27Gln применение карведилола является более эффективным по сравнению с бисопрололом для снижения частоты сердечных сокращений.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, клиническое течение, полиморфизм, ген, β_1-адренорецепторы, β_2-адренорецепторы.

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

Influence of combination of genetic haplotype of β_1- and β_2-adrenoreceptors on cardiac disease

Objective — to determine the prevalence and the effects of combined haplotypes of β_1- and β_2-adrenoreceptors genes on the course of heart failure.

Materials and methods. 200 patients with heart failure were included to study. The clinical course of the disease was assessed. The polymorphisms Ser49Gly and Gly389Arg of the β_1-adrenoreceptor gene and polymorphism Gln27Glu of the β_2-adrenoreceptor gene were studied. The peripheral blood leukocytes of patients was used as a material for molecular genetic studies. The genomic DNA was isolated by the Wolfgang method. The primer sequences were used for the polymerase chain reaction.

Results and discussion. It has been established that the most unfavorable combined haplotypes of β_1- and β_2-adrenoreceptors genes for cardiac insufficiency were Ser49Ser/Gly389Gly-Gln27Gln and Ser49Ser/Gly389Gly-Glu27Gln. Patients of these cohorts had a negative dynamics of the left ventricular ejection fraction and the left atrium diameter during the follow-up period, a poor chronotropic response to bisoprolol use, a higher incidence of atrial fibrillation and hospitalizations due to decompensation of the heart failure. Along with this, these patients are the best responders to the use of carvedilol. Based on the reveled results, the administration of carvedilol and/or amiodarone (with a preventive anti-arrhythmic goal) seems to be rational for the patients with heart failure who have combined haplotypes of the Ser49Ser/Gly389Gly-Gln27Gln and Ser49Ser/Gly389Gly-Glu27Gln polymorphisms, and if this type of β_1- and β_2-adrenoreceptors gene polymorphisms is detected,.

Conclusions. Based on the results of the study, it has been established that combinations of haplotypes of β_1- and β_2-adrenoreceptors genes Ser49Ser/Gly389Gly/Gln27Gln and Ser49Ser/Gly389Gly/Glu27Gln, occurring respectively in 2 and 4 % of patients with heart failure, are unfavorable. These patients have a negative dynamics of the left ventricular ejection fraction and the left atrium diameter, a high incidence of atrial fibrillation and hospitalizations due to decompensation of the disease, as well as low chronotropic response to the use of bisoprolol. The carvedilol is more effective than bisoprolol in reducing heart rate in these patients.

Key words: heart failure, clinical course, polymorphism, gene, β_1-adrenoreceptors, β_2-adrenoreceptors.

DOI: http://doi.org/10.30978/UTJ2018-3-4-56

УДК 616.441-06:616-003.725

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

Вплив гіпофункції щитовидної залози на рівень 8-гідрокси-2'-дезоксигуанозину як біомаркера окислювального ушкодження при коморбідних станах

В.Д. Немцова

Харківський національний медичний університет

Мета роботи — оцінка впливу гіпофункції щитовидної залози (ЩЗ) на субклінічному рівні на рівень 8-гідрокси-2'-дезоксигуанозину (8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG)) як біомаркера окислювальних ушкоджень при поєднаному перебігу артеріальної гіпертензії (АГ), цукрового діабету 2 типу (ЦД 2 типу) та субклінічного гіпотиреозу (СГ).

Матеріали та методи. 89 пацієнтів (28 чоловіків та 61 жінка) у віці від 40 до 75 років з АГ II стадії та ЦД 2 типу в стадії компенсації були розподілені за двома групами: перша група — пацієнти з нормальною функцією ЩЗ (n = 48), друга група — пацієнти із СГ (n = 41). Контрольну групу склали 20 здорових добровольців. Досліджували антропометричні показники, показники ліпідного, вуглеводного та тиреоїдного обміну, проводили ультразвукове дослідження ЩЗ. Визначення 8-OHdG у сироватці крові проводилось методом імуноферментного аналізу.

Результати та обговорення. Рівень 8-OHdG у пацієнтів як першої, так і другої груп достовірно перевищував більш ніж удвічі цей рівень в осіб у контрольній групі, але відмінності між групами були несуттєвими ($p > 0,05$). При розподілі хворих другої групи на дві підгрупи залежно від рівня ТТГ: 2а — ТТГ до 5,5 мкМОд/мл (n = 19), 2б — ТТГ від 5,6 до 10 мкМОд/мл (n = 22), встановлено достовірні відмінності рівня 8-OHdG між підгрупами 2а і 2б: (13,14 ± 0,62) і (15,59 ± 0,53) нг/л відповідно, ($p < 0,05$). Кореляційний аналіз виявив наявність позитивного кореляційного зв'язку між рівнями ТТГ та 8-OHdG ($p = 0,015$; $r = 0,550$) у пацієнтів другої групи.

Висновки. Наявність поєднаного перебігу АГ та ЦД 2 типу характеризується значним збільшенням вмісту 8-OHdG у сироватці крові в порівнянні зі здоровими добровольцями. Долучення субклінічного гіпотиреозу супроводжується підвищеним окислювальним ушкодженням ДНК, яке збільшується із зростанням ТТГ.

Ключові слова:
артеріальна гіпертензія, цукровий діабет 2 типу, субклінічний гіпотиреоз, 8-гідрокси-2'-дезоксигуанозин.

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Немцова Валерія Даниїлівна
к. мед. н., доцент кафедри клінічної фармакології та внутрішньої медицини

61022, м. Харків, просп. Науки, 4
E-mail: valeriyan@ukr.ne

Стаття надійшла до редакції
26 жовтня 2018 р.

Серед серцево-судинних захворювань (ССЗ) показники захворюваності, смертності та інвалідності, особливо пов'язані з артеріальною гіпертензією (АГ), в Україні, як і в інших країнах, усе ще залишаються високими [4]. Однак ізольована АГ на сьогодні є рідкістю, найчастіше доводиться стикатися з клінічною ситуацією, яка пов'язана з ендокринопатіями. Більшість науковців у всьому світі визнають проблему коморбідності і поліморбідності однією з найскладніших у сучасній медицині, оскільки за даними численних досліджень, серед пацієнтів лікаря загальної практики віком від 45 близько 90% мають два та більше захворювань, а тяжкість фатальних серцево-судинних прогнозів у хворих асоційована з наявністю супутньої патології [10].

За даними ВООЗ, серед ендокринних порушень захворювання щитовидної залози (ЩЗ) займають друге місце після цукрового діабету (ЦД). Станом на 01.01.2011 р. в Україні зареєстровано понад 80 тис. хворих на гіпотиреоз [3, 5]. Неухильне зростання патології ЩЗ, що супроводжується розвитком гіпотиреозу, і часте поєднання його з АГ привертають все більше уваги лікарів різних спеціальностей.

Відомо, що при маніфестному гіпотиреозі розвивається артеріальна гіпертензія, а також відбуваються зміни внутрішньосерцевої гемодинаміки [1, 5]. Продемонстровано, що виражена тиреоїдна недостатність призводить до формування діастолічної артеріальної гіпертензії, порушення функції ендотелію та посилення порушень ліпідного обміну [1].

Менш зрозумілим залишається внесок субклінічного гіпотиреозу (СГ) у формування серцево-судинної патології. З одного боку, кілька мета-аналізів продемонстрували чіткий зв'язок між субклінічним гіпотиреозом і розвитком ішемічної хвороби серця [19]. З іншого боку, в низці робіт чіткого взаємозв'язку між субклінічним гіпотиреозом і смертністю та серцево-судинною захворюваністю не показано [20]. Крім того, у пацієнтів з компенсацією первинного гіпотиреозу більшість змін серцево-судинної системи, які були раніше виявлені, зберігається [9].

Поширеність дисфункції ЩЗ в загальній популяції, особливо старшій віковій групі, досить висока (від 10—12 % до 20 %) [5]. Впливаючи на ключові етапи обміну, тиреоїдні гормони виявляють складні різноспрямовані ефекти на серцево-судинну систему. Явні порушення функції ЩЗ (як гіпотиреоз, так і тиреотоксикоз) чинять патологічний вплив на серце та судини, ліпідний обмін, і необхідність лікування цих станів не викликає сумнівів. У той же час клінічна значущість прихованих порушень функції ЩЗ досі залишається предметом дискусій [2, 22].

Останнім часом було надруковано достатньо робіт, які свідчать про те, що однією з важливих ланок у патогенезі АГ та ЦД є запальна реакція, ступінь якої великою мірою залежить від балансу окислювально-метаболічної та антиоксидантної активності сироватки крові [13, 14]. Накопичення активних ушкоджуючих агентів (продуктів перекисного окислення ліпідів, активних форм кисню, вільних радикалів) у надмірній кількості змінює структуру клітинних мембран, їх функціональну активність, спричиняє ушкодження нуклеїнових кислот, що, врешті-решт, призводить до дистрофії, загибелі клітин, відіграє певну роль в етіології та прогресуванні різних захворювань, у тому числі ЦД [14], різних форм раку, атеросклерозу [6, 15, 23].

Раніше було показано, що з чотирьох основ, які входять до структури ДНК, гуанін окислюється найбільше [6]. Продуктом його окислення, в результаті впливу активних форм кисню (АФК), є 8-гідрокси-2'-дезоксигуанозин (8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG)), який можна визначати в різних біологічних тканинах і рідинах [6, 23]. Кількісне визначення 8-OHdG запропоновано використовувати як один з маркерів вільнорадикальних процесів, що відбуваються в організмі в нормі та при розвитку патологічного процесу. На відміну від інших модифікованих окислених форм гуаніну, 8-OHdG легко проникає з клітин в кровообіг. Завдяки цьому він вважається одним з кращих клініко-лабораторних маркерів ушкодження ДНК і оксидативного стресу.

Існують поодинокі роботи, в яких вивчався вплив гіпофункції ЩЗ на рівні 8-OHdG. В основному, ці роботи присвячені гіпотиреозу у дітей і підлітків, а також осіб з хворобою Дауна [11, 17]. Робіт, присвячених впливу субклінічного гіпотиреозу як самостійної нозології, так і при коморбідності, на рівні даного біомаркера нами не знайдено.

Мета роботи — оцінити вплив гіпофункції щитовидної залози на рівень 8-гідрокси-2'-дезоксигуанозину як біомаркера окислювальних ушкоджень при поєднаному перебігу артеріальної гіпертензії, цукрового діабету 2 типу та субклінічного гіпотиреозу.

Матеріали та методи

У дослідження було включено 89 пацієнтів (28 чоловіків та 61 жінку) у віці від 40 до 75 років з гіпертонічною хворобою (ГХ) II стадії та цукровим діабетом 2 типу (ЦД 2 типу) в стадії компенсації. Усі пацієнти були розподілені за групами: перша група — пацієнти з АГ у поєднанні з ЦД 2 типу та нормальною функцією ЩЗ (n = 48), друга група — пацієнти з АГ, ЦД 2 типу та СГ (n = 41). Контрольну групу склали 20 здорових добровольців відповідного віку та статі. У дослідження не включали пацієнтів із симптоматичною АГ, ЦД 1 типу, декомпенсованим ЦД 2 типу та іншими ендокринологічними розладами, клінічними ознаками ішемічної хвороби серця або тяжкими супутніми хронічними захворюваннями. Критеріями виключення також були прийом препаратів йоду, глюкокортикоїдів, аміодарону, препаратів літію, препаратів з вмістом естрогенів, вагітність. До дослідження не включали й пацієнтів з раніше встановленим діагнозом маніфестного гіпоти-

реозу або СГ, які отримують терапію, а також після хірургічного лікування ЩЗ.

Для відбору пацієнтів були використані діагностичні критерії АГ, схвалені Європейськими рекомендаціями з діагностики та лікування АГ (2013) [21]. Діагноз СГ та ЦД 2 типу встановлювали згідно із затвердженими наказами МОЗ України № 356 від 22.05.2009 р. «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги пацієнтам з ендокринними захворюваннями» [7], № 1118 від 21.12.2012 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при цукровому діабеті 2 типу» [8], а також згідно з рекомендаціями Європейської тиреоїдологічної асоціації (2013), Американської діабетичної асоціації (American Diabetes Association) та Європейської асоціації з вивчення цукрового діабету (European Association for the Study of Diabetes) (2015) [16, 18].

На тлі дієтичних рекомендацій всі пацієнти отримували базисну терапію згідно з міжнародними і національними рекомендаціями щодо ведення хворих відповідної патології [7, 8, 16, 18]. Так, антигіпертензивну терапію всі пацієнти отримували не менше 6 міс до включення в дослідження в індивідуально підібраних дозах з використанням інгібіторів ангіотензин-перетворюючого ферменту або блокаторів рецепторів ангіотензину II (ІАПФ/БРА), діуретиків (торасемід або індапамід); частина пацієнтів отримували антагоністи кальцію (амлодипін або лерканідипін). У якості антидіабетичної терапії пацієнти з ЦД 2 типу отримували метформін в індивідуально підібраних дозах від 1000 до 2000 мг на добу, 2 пацієнти (2,25 %) додатково приймали інгібітор натрій-глюкозного котранспортера 2 типу (SGLT2) та 3 пацієнти (3,37 %) — агоніст глюкагоноподібного пептиду 1 (ГПП1).

Усім хворим проводилося вимірювання антропометричних показників (зріст, маса тіла, розрахунок індексу маси тіла (ІМТ) за стандартною формулою Кетле), показників ліпідного та вуглеводного обміну за стандартними методами. Рівень артеріального тиску (АТ) оцінювали за середнім АТ, отриманим у результаті трьох вимірювань з двохвилинними інтервалами в положенні сидячи.

З метою верифікації діагнозу СГ визначалася концентрація тиреотропного гормону (ТТГ), вільного трийодтироніну (T_3в) та вільного тироксину (T_4в) у сироватці крові за допомогою імуноферментного аналізу з використанням діагностичних наборів реактивів ТОВ НПЛ «Гранум» (Україна), проводилося ультразвукове дослідження ЩЗ на апараті LOGIQ5.

Визначення 8-OHdG у сироватці крові проводилось методом імуноферментного аналізу з використанням набору реактивів Bio-Vendor (Чеська республіка).

Отримані результати представлені у вигляді середнього значення зі стандартним відхиленням (M ± SD). Статистичну обробку даних проводили за допомогою пакета програм Statistica, версія 8.0. Для оцінки відмінностей між групами при розподілі, близькому до нормального, використовували критерій Стьюдента та χ^2 Пірсона. Відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

Робота виконана з дотриманням основних положень Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення науково-медичних досліджень за участю людини (1964—2000) і наказу МОЗ України від 23.09.2009 р. № 690.

Стаття є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри клінічної фармакології та внутрішньої медицини Харківського національного медичного університету «Оптимізація діагностики та лікування коморбідної патології (гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу) на підставі оцінки кардіогемодинаміки, метаболізму і фармакогенетичного аналізу».

Результати та обговорення

Відсутність у нашому дослідженні достовірних відмінностей між групами пацієнтів у показниках середнього значення як систолічного АТ (САТ), так і діастолічного АТ (ДАТ), незважаючи на різні коморбідні патології, пояснюється, найімовірніше, регулярним застосуванням стандартної гіпотензивної терапії, що спочатку було критерієм включення пацієнтів у дослідження (САТ: перша група — (146,65 ± 2,74) мм рт. ст., друга група — (142,73 ± 2,64) мм рт. ст. ($p > 0,05$ відповідно); ДАТ: перша група — (86,75 ± 1,65) мм рт. ст., друга група — (90,05 ± 1,59) мм рт. ст., ($p > 0,05$ відповідно).

Рівень 8-OHdG при коморбідних станах, що включає як поєднаний перебіг АГ та ЦД 2 типу, так і АГ, ЦД 2 типу та СГ, був достовірно вищим більш ніж удвічі, ніж у контрольній групі (таблиця). Долучення субклінічного гіпотиреозу не супроводжувалося підвищенням даного показника в порівнянні з пацієнтами з АГ, ЦД 2 типу та нормальною функцією ЩЗ. Більш того, спостерігалося незначне зниження 8-OHdG у середньому в другій групі (перша група — (15,89 ± ± 0,76) нг/л, друга група — (14,37 ± 0,76) нг/л ($p > 0,05$ відповідно).

Підвищення рівня 8-OHdG у пацієнтів з ЦД описано в низці робіт, при цьому відзначалася

Таблиця. Порівняльна характеристика показників тиреоїдного обміну та 8-гідрокси-2'-дезоксигуанозину в пацієнтів досліджуваних груп (M ± m)

Показник	Контроль (n = 20)	1-ша група (n = 48)	2-га група (n = 41)
Вік, рік	58,3 ± 2,96	62,66 ± 2,21	62,49 ± 2,07
ТТГ, мкМОд/мл	2,10 ± 1,11	2,15 ± 0,17	5,89 ± 0,25*#
T_4в, пмоль/л	12,20 ± 2,46	14,49 ± 1,43	17,47 ± 2,89
T_3в, пг/мл	4,22 ± 0,95	5,74 ± 0,37	5,73 ± 0,33
8-OHdG, нг/л	6,66 ± 0,97	15,89 ± 0,76*	14,37 ± 0,76*

Примітка. ТТГ — тиреотропний гормон; Т3в — трийодтиронін вільний; Т4в — тироксин вільний; *p < 0,05 — при порівнянні з контрольною групою; # p < 0,05 — при порівнянні груп 1 і 2.

кореляція між рівнем окислювального ушкодження ДНК та тяжкістю діабетичної нефропатії і ретинопатії [14, 23]. У роботі Hayder A. Al-Aubaidy і співавт. (2011) є дані, що інсулінотерапія швидко нормалізує підвищені при ЦД рівні 8-OHdG, що передбачає участь гіперглікемії в окислювальному ушкодженні ДНК [14].

Erkan Yildirim і співавт. (2017) виявили більш високі рівні 8-OHdG у пацієнтів з АГ, у тому числі з «гіпертонією білого халата», підкресливши роль цієї молекули в окислювальному ушкодженні при даній нозології [13]. Ці дані збігаються з результатами мета-аналізу, проведеного в 2016 р., що включає 14 досліджень. У ньому показано, що рівні 8-OHdG вищі у пацієнтів з різними ССЗ, у тому числі АГ, ніж у здорових осіб [12].

Відповідно до поставленої мети дослідження було проведено більш детальний аналіз впливу рівня гіпофункції ЩЗ на рівні 8-OHdG. Для цього хворі другої групи з АГ, ЦД 2 типу та СГ були розподілені на дві підгрупи в залежності від рівня ТТГ: підгрупа 2а (n = 19) з незначним підвищенням ТТГ і підгрупа 2б (n = 22) з більш істотним підвищенням ТТГ (відповідно, 2а — ТТГ до 5,5 мкМОд/мл, середнє значення (4,83 ± ± 0,25) мкМОд/мл; 2б — ТТГ від 5,6 до 10 мкМОд/мл, середнє значення (7,57 ± 1,87) мкМОд/мл; контроль — (2,1 ± 0,53) мкМОд/мл). При проведенні аналізу рівня 8-OHdG в підгрупах встановлені достовірні відмінності його рівня між підгрупами 2а і 2б. Так, у підгрупі 2а рівні 8-OHdG у сироватці крові були достовірно нижче, ніж у підгрупі 2б (відповідно, (13,14 ± ± 0,62) нг/л і (15,59 ± 0,53) нг/л, (p < 0,05)), що підтверджує наше припущення про посилення окислювально-ушкоджуючих процесів при дисфункції ЩЗ вже на етапі СГ. При цьому з підвищенням рівнів ТТГ відбувається посилення цих процесів.

Проведення кореляційного аналізу виявило наявність позитивного кореляційного зв'язку між рівнями ТТГ та 8-OHdG (p = 0,015; r = 0,550) у пацієнтів при одночасному перебігу АГ, ЦД 2 типу та СГ. У групі пацієнтів з нормальною функцією ЩЗ подібних кореляційних зв'язків не виявлено.

Висновки

1. Наявність поєднаного перебігу АГ та ЦД 2 типу характеризується значним збільшенням вмісту 8-OHdG у сироватці крові порівняно із здоровими добровольцями. Долучення субклінічного гіпотиреозу супроводжується підвищеним окислювальним ушкодженням ДНК, яке збільшується із зростанням ТТГ.

2. Незважаючи на те, що численні дослідження показали, що 8-OHdG є не тільки біомаркером окислювального стресу, можливим фактором ризику розвитку раку, ішемічної хвороби серця, діабету та атеросклерозу, а й може виступати в ролі предиктора перебігу та прогнозу низки захворювань, його біологічна роль на сьогодні маловивчена.

Перспективи подальших досліджень. Можливо, визначення ДНК-ушкоджень як біологічного індикатора вільнорадикальних процесів може мати суттєве значення не тільки для розкриття механізмів розвитку патологічного процесу, а й для моніторингу терапії та оцінки прогнозу захворювання, особливо за коморбідної патології.

Конфлікту інтересів немає.

Список літератури

1. Бланкова З.Н., Агеев Ф.Т., Середенина Е.М. и др. Гипотиреоз и сердечно-сосудистые заболевания // РМЖ.— 2014.— № 13.— С. 980.
2. Волкова А.Р. Субклинический гипотиреоз как фактор сердечно-сосудистого риска у больных ишемической болезнью сердца: дис… д. мед. н.: 14.01.02.— СПб, 2016.— 266 с.
3. Городинська О.Ю. Регіональні особливості гіпотиреозу в Полтавській області // Семейная медицина.— 2015.— № 3 (59).— С. 186—188.
4. Коваленко В.М. Хвороби системи кровообігу як медико-соціальна і суспільно-політична проблема (Аналітично-

статистичний посібник) / Під ред. Коваленка В.М., Корнацького В.М.— К., 2014.— 279 с.
5. Кравчун Н.А., Чернявская И.В. Гипотиреоз: эпидемиология, диагностика, опыт лечения // Проблеми ендокринної патології.— 2011.— № 3.— С. 27—34.
6. Мармий Н.В., Есипов Д.С. Биологическая роль 8-оксо-2'-дезоксигуанозина // Вестник Московского университета. Серия 16. Биология.— 2015.— № 4.— С. 19—23.
7. Наказ МОЗ України № 356 від 22.05.2009 р. «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги пацієнтам з ендокринними захворюваннями // МОЗ України [Електроний ресурс].— Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20090805_574.html.
8. Наказ МОЗ України № 1118 від 21.12.2012 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при цукровому діабеті 2 типу» // МОЗ України [Електроний ресурс].— Режим доступу: https://medprosvita.com.ua/nakaz-moz-ukrayini-vid-21—12—2012-n-1118-pro-zatver/
9. Николаева А.В., Пименов Л.Т., Дударев М.В. и др. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных первичным гипотиреозом в зависимости от степени тиреоидной недостаточности // Практическая медицина.— 2017.— № 1 (102).— Т. 2.— С. 84—88.
10. Фейса С.В. Субклінічний гіпотиреоз як маркер високого кардіоваскулярного ризику в пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки на фоні порушення вуглеводного обміну // Україна. Здоров'я нації.— 2017.— № 3 (44).— С. 270—275.
11. Campos C., Guzmán R., López-Fernández E. et al. Evaluation of urinary biomarkers of oxidative / nitrosative stress in adolescents and adults with Down syndrome // Biochim. Biophys. Acta.— 2011.— Vol. 1812 (7).— P. 760—768.
12. Di Minno A., Turnu L., Porro B. et al. 8-Hydroxy-2-Deoxyguanosine Levels and Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of the Literature // Antioxid. Redox. Signal.— 2016.— Vol. 24 (10).— P. 548—555.
13. Erkan Yıldırım, Emrah İpek, Işıl Bavunoğlu et al. The impact of protein oxidation on sustained and white coat hypertension // Anatol. J. Cardiol. —2017.— Vol. 17 (3).— P. 210—216.
14. Hayder A. Al-Aubaidy, Herbert F. Jelinek. Oxidative DNA damage and obesity in type 2 diabetes mellitus // Eur. J. Endocrinol.— 2011.— Vol. 164.— P. 899—904.
15. Hideto Nakajima, Ki-ichi Unoda, Takumi Ito et al. The Relation of Urinary 8-OHdG, A Marker of Oxidative Stress to DNA, and Clinical Outcomes for Ischemic Stroke // Open Neurol. J.— 2012.— Vol. 6.— P. 51—57.
16. Inzucchi S.E., Bergenstal R.M., Buse J.B. et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: A Patient-Centered Approach: Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes // Diabetes Care.— 2015.— Vol. 38 (1).— P. 140—149.
17. Qiu Y.L., Zhu H., Ma S.G. et al. Evaluation of inflammatory and oxidative biomarkers in children with well-controlled congenital hypothyroidism // J. Pediatr. Endocrinol. Metab.— 2015.— Vol. 28 (7—8).— P. 761—765.
18. Simon H.S., Pearce Georg Brabant, Leonidas H. Duntas et al. 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism // Eur. Thyroid. J — 2013.— Vol. 2.— P. 215—228.
19. Singh S., Duggal J., Molnar J. et al. Impact of subclinical thyroid disorders on coronary heart disease, cardiovascular and all-cause mortality: a meta-analysis // Int. J. Cardiol.— 2008.— Vol. 125.— P. 41—48.
20. Somwaru L.L., Rariy C.M., Arnold A.M., Cappola A.R. The natural history of subclinical hypothyroidism in the elderly: the cardiovascular health study // J. Clin. Endocrinol. Metab.— 2012.— Vol. 97.— P. 1962—1969.
21. The European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). 2013 ESH/ESC 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.— 2013.— Vol. 31 (7).— P. 1281—1357.
22. Walsh J.P., Bremner A.P., Bulsara M.K. et al. Subclinical thyroid dysfunction as a risk factor for cardiovascular disease // Arch. Intern. Med.— 2005.— Vol. 165 (21).— P. 2467—2472.
23. Wua L.L., Chioud C.-C., Change Pi-Yueh et al. Urinary 8-OH-dG: a marker of oxidative stress to DNA and a risk factor for cancer, atherosclerosis and diabetics // J. Clin. Chim. Acta.— 2004.— Vol. 39.— P. 1—9.

В.Д. Немцова
Харьковский национальный медицинский университет

Влияние гипофункции щитовидной железы на уровень 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозина как биомаркера окислительного повреждения при коморбидных состояниях

Цель работы – оценка влияния гипофункции щитовидной железы (ЩЖ) на уровень 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозина (8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG)) как биомаркера окислительных повреждений при сочетанном течении артериальной гипертензии (АГ), сахарного диабета 2 типа (СД 2 типа) и субклинического гипотиреоза (СГ).

Материалы и методы. 89 пациентов (28 мужчин и 61 женщина) в возрасте от 40 до 75 лет с АГ II стадии и СД 2 типа в стадии компенсации были рапределены на две группы: первая группа – пациенты с нормальной функцией ЩЖ (n = 48), вторая группа – пациенты с СГ (n = 41). Контрольную группу составили 20 здо-ровых добровольцев. Исследовали антропометрические показатели, показатели липидного, углеводного и тиреоидного обмена, проводили ультразвуковое исследование ЩЖ. Определение 8-OHdG в сыворотке крови проводилось методом иммуноферментного анализа.

Результаты и обсуждение. Уровень 8-OHdG у пациентов как первой, так и второй группы более чем в 2 раза превышал этот уровень у лиц контрольной группы, при этом различия между группами были несущественными ($p > 0,05$). При распределении больных второй группы на две подгруппы в зависимости от уровня ТТГ: 2а – ТТГ до 5,5 мкМЕд/мл (n = 19), 2б – ТТГ от 5,6 до 10 мкМЕд/мл (n = 22), установлены достоверные различия уровня 8-OHdG между подгруппами 2а и 2б: (13,14 ± 0,62) нг/л и (15,59 ± 0,53) нг/л соответственно, ($p < 0,05$). Корреляционный анализ выявил наличие положительной корреляционной связи между уровнями ТТГ и 8-OHdG ($p = 0,015$; $r = 0,550$) у пациентов второй группы.

Выводы. Наличие сочетанного течения АГ и СД 2 типа характеризуется значительным увеличением содержания 8-OHdG в сыворотке крови по сравнению со здоровыми добровольцами. Присоединение СГ характеризуется повышенным окислительным повреждением ДНК, которое увеличивается с ростом ТТГ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа, субклинический гипотиреоз, 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозин.

V.D. Nemtsova
Kharkiv National Medical University

Influence of hypothyroidism on the level of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine as a biomarker of oxidative damage in comorbid conditions

Objective — to evaluate the hypothyroidism effects on the level of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) as a biomarker of oxidative damage in the comorbid course of hypertension (H), type 2 diabetes mellitus (DM2T) and subclinical hypothyroidism (SH).

Materials and methods. 89 patients (28 males and 61 females) aged 40 to 75 years with stage II H and DM2T in the compensation were divided into groups: group 1 included subjects with normal thyroid function (n = 48), group 2 consisted of patients with SH (n = 41). The control group involved 20 healthy volunteers. The anthropometric indices, lipid, carbohydrate and thyroid metabolism, ultrasound examination of the thyroid gland have been studied. The determination of serum 8-OHdG was performed by the method of enzyme immunoassay.

Results and discussions. Level of 8-OHdG in both group 1 and group 2 was more than 2-fold, than in the control group, but differences between the groups were insignificant ($p > 0.05$). After the re-allocation of patients from 2 groups in two subgroups, depending on the level of TSH: 2a — TSH up to 5.5 μIU/ml, (n = 19); 2b — TSH from 5.6 to 10 μIU/ml, (n = 22), the significant differences in the level of 8-OHdG between 2a and 2b subgroups were established: (13.14 ± ± 0.62) ng/l and (15.59 ± 0.53) ng/l respectively, ($p < 0.05$). Correlation analysis revealed a positive correlation between TSH levels and 8-OHdG ($p = 0.015$, $r = 0.550$) in 2nd group.

Conclusions. The presence of a combined course of H and DM2T was characterized by a significant increase in the serum 8-OHdG levels as compared to the healthy volunteers. The addition of SH was characterized by a raise of DNA oxidative damage, which increases with the TSH increasing.

Key words: hypertension, 2 type diabetes mellitus, subclinical hypothyroidism, 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine.

DOI: http://doi.org/10.30978/UTJ2018-3-4-62

УДК 616.24-007.272-036.12+616-005.4]:615.272.014

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

Антиоксидантная активность у пациентов с хроническим обструктивным заболеванием легких и ишемической болезнью сердца

Е.О. Крахмалова,
Л.М. Самохина,
Ю.Е. Харченко

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

Изучены новые данные о роли антиоксидантной системы в механизмах патогенеза хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ) и в сочетании с ишемической болезнью сердца (ИБС). Определен эффективный микрометод оценки общей антиоксидантной активности в плазме крови человека. Отмечен неоднозначный характер изменений системы оксиданты/антиоксиданты при ХОЗЛ, а также на фоне влияния сигаретного дыма. Показано, что при обострении кардиореспираторной патологии реакции свободнорадикального окисления усиливаются, однако с возрастом наблюдается неспецифичность изменений. Приведены сведения об эффективности различных препаратов антиоксидантного действия в лечении ХОЗЛ и в сочетании с ИБС. Намечены перспективы развития исследований в индивидуальном подборе лекарственных средств.

Ключевые слова:
система оксиданты/антиоксиданты, общая антиоксидантная активность, сигаретный дым, хроническое обструктивное заболевание легких, ишемическая болезнь сердца, препараты антиоксидантного действия.

Хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ) характеризуется ограничением воздушного потока, сопровождается системными проявлениями, которые оказывают серьезное влияние на качество жизни и выживание пациентов, включая одышку, истощение питания и дисфункцию скелетных мышц [24, 28]. Клинические и функциональные проявления ХОЗЛ связаны с повреждением легких, возникающим с помощью различных механизмов, в том числе хроническое воспаление, окислительный стресс, дисбаланс протеазы/антипротеазы и апоптоз [16, 28]. Хроническое воспаление обычно на 80—90 % является результатом влияния табачного дыма, на втором месте — чаще профессиональные воздействия [28].

Одним из предрасполагающих факторов в патогенезе ХОЗЛ признан окислительный, или оксидативный, стресс [15, 24, 37]. Термин «окислительный стресс» описывает последствия окислительно-антиоксидантного дисбаланса, причем с результатом в пользу окислителей [28]. Окислители представлены в основном свободными радикалами, генерируемыми фагоцитами и митохондриями, реактивными формами кислорода, такими как малоновый диальдегид (МДА), реакционноспособные виды азота, в том числе оксид азота (NO). МДА и NO являются токсичными продуктами, реагируют с белками и ДНК.

Следует отметить, что патогенетические механизмы развития ХОЗЛ совпадают с таковыми других патологических состояний. Курение и свободнорадикальное окисление входят в число основных патогенетических факторов, которые объединяют ХОЗЛ и ишемическую болезнь сердца (ИБС) [7—9]. Общность их течения подчиняется зако-

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Крахмалова Олена Олегівна
д. мед. н., зав. відділу кардіопульмонології

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

Стаття надійшла до редакції
4 жовтня 2018 р.

ну взаимного отягощения. ИБС является основной причиной смертности у пациентов с ХОЗЛ [11, 26]. Пациенты, госпитализированные с острым обострением ХОЗЛ и сопутствующей ИБС, имеют большую длительность пребывания в стационаре, больший риск смерти, и эта группа имеет более тяжелую степень ХОЗЛ [11].

Из-за общности этиопатогенетических факторов, в том числе продукции активных форм кислорода (АФК), нарушения функции эндотелия, повышения адгезии тромбоцитов и лейкоцитов и пр., развитие ИБС на фоне ХОЗЛ считают вполне закономерным [10]. При этом сочетание ИБС и ХОЗЛ у лиц старших возрастных групп достигает 62%, а 15-летняя выживаемость составляет не более 25% [3].

Чтобы противостоять потенциальным вредным эффектам, живые организмы, и легкие в частности, разработали сложную антиоксидантную систему, включающую глутатион и cys-SH-белок. Глутатион — один из наиболее эффективных ферментативных антиоксидантов, и его активность, как считают, является важной особенностью оценки окислительного повреждения. При нормальных обстоятельствах дыхательные пути особенно богаты антиоксидантами [16]. С изменением антиоксидантного статуса связывают начало и тяжесть течения ХОЗЛ [35].

Антиоксидантные ферменты действуют в синергизме с активными формами кислорода, поэтому множество исследований посвящены оценке дисбаланса окислитель-антиоксидант в патогенезе ХОЗЛ [13, 16, 19, 33, 35]. Этот дисбаланс значительно выражен у пациентов с обострением ХОЗЛ [35]. У пациентов с ХОЗЛ от легкой до умеренной стадии нарушение функции легких связывают с повышенным окислительным стрессом и низкой аэробной емкостью [19]. Максимальная аэробная емкость и общие антиоксидантные показатели ниже у пациентов с ХОЗЛ по сравнению со здоровыми лицами. При ХОЗЛ обнаруживают умеренно отрицательные корреляции между общим содержанием окислителей и максимальной аэробной способностью и умеренно положительные — между содержанием антиоксидантов и максимальной аэробной способностью.

Для борьбы с окислительно-зависимыми механизмами разработаны антиоксидантные препараты, в частности малые тиоловые молекулы, активаторы ядерного фактора эритроид-2 и миметики каталитических ферментов [37]. Терапевтические эффекты лекарственных форм антиоксидантов в целом разочаровывающие. Дальнейшее использование антиоксидантов для лечения хронических респираторных заболеваний может потребовать применения высокоточных лекарственных средств и выявления чувствительных пациентов.

Цель работы — изучить новые данные о роли антиоксидантной системы в механизмах патогенеза ХОЗЛ и в сочетании с ИБС, особенности ее оценки и влияние нарушений функционирования данной системы на клиническое течение заболеваний, возможности медикаментозной коррекции.

Методы оценки антиоксидантной активности

Окислительный стресс можно оценивать и контролировать методом определения уровня биомаркеров в разных биологических образцах, особенно в сыворотке и выдыхаемом дыхательном конденсате [28]. Общую антиоксидантную активность (ОАА) в сыворотке крови определяют, используя I_2/KI- и H_2O_2-потенциометрические, $KMnO_4$-микротитрационный методы. Колориметрически измеряют ОАА с О-фенантролином, содержание глютатионпероксидазы — с помощью метода Хафмана и концентрацию МДА — с помощью тиобарбитуриоцидов [42]. Дополнительно определяют соотношение ОАА/концентрация сывороточного альбумина [14].

Существует электрохимический метод, основанный на способности антиоксидантов участвовать в электрохимических реакциях в качестве восстановителя [1]. При этом оценивают восстановительный потенциал исследуемого раствора.

Распространен метод ORAC (oxygen radical absorbance capacity — поглощающая способность кислородных радикалов), основанный на способности антиоксидантов перехватывать пероксильные радикалы, образующиеся при термическом разложении органических азосоединений, при этом измеряют уменьшение флуоресценции β-фитоэритрина.

Наибольшей чувствительностью обладают хемилюминесцентные методы. При хемилюминесцентном определении антиоксидантов в биологических объектах (сыворотка крови) используют параметры TRAP (total reactive antioxidant potential — общая потенциальная активность антиоксиданта) и метод TAR (total antioxidant reactivity — ОАА). Считается, что TRAP отражает количество антиоксиданта в системе, а TAR — его активность. Конечные численные значения величин выражаются в эквивалентах тролокса. Тролокс (6-гидрокси-2,5,7,8-тетраметилхроман-2-карбоновая кислота) — водорастворимый аналог токоферола (витамин Е) — в настоящее время принят за стандарт для оценки антиоксидантной активности, и его активность условно

принимается за единицу, а антиоксидантная активность исследуемого вещества выражается в эквивалентных молях тролокса.

Спектрофотометрически измеряют изменение оптической плотности растворов, содержащих специфические окрашенные свободные радикалы (катион-радикал 2,2'-азинобис3-этилбензотиазолин-6-сульфонат и радикал 2,2-дифенил-1-пикрилгидразил), к которым добавляют антиоксиданты [1, 30, 38]. Определяют способность антиоксиданта к взаимодействию с указанными радикалами.

Разработан эффективный метод определения ОАА в плазме крови человека с использованием 96-луночных планшет [20]. При этом ОАА оценивают по индуцированному миоглобином окислению 2,2'-азино-ди3-этилбензотиазолин-6-сульфоновой кислоты пероксидом водорода. Линейность калибровочной кривой поддерживают с использованием тролокса от 2,5 до 25 мкМ. Коэффициент вариации внутридневного анализа в плазме крови здоровых людей составляет 2,4 %. Разница не наблюдается в течение суток. ОАА в плазме крови мужчин ((569 ± 41) мкМ трооксового эквивалента, n = 6) выше, чем у женщин ((430 ± 28), n = 4). Результаты при использовании данного метода определения ОАА показаны и в других исследованиях [24].

Состояние системы оксиданты/антиоксиданты при ХОЗЛ

Окислительное повреждение дыхательных путей — важный механизм в патогенезе ХОЗЛ, при этом степень опосредованного окислителем ущерба зависит от эндогенной антиоксидантной защиты дыхательных путей [16]. Дисбаланс между антиоксидантами и окислителями является основным фактором риска развития патогенеза ХОЗЛ [33]. Уровни показателей оксидативного стресса, в том числе МДА, повреждения ДНК, значительно увеличены, в то время как общее количество антиоксидантов (тиолов, восстановленного глутатиона и ОАА) снижено у пациентов с ХОЗЛ [13, 22]. При ХОЗЛ наблюдаются более низкие концентрации витамина С и α-токоферола в сыворотке крови, чем у здоровых людей [35]. Кроме того, субъекты с содержанием α-токоферола < 14 мкмоль/л имеют в 6,4 раза больший риск развития ХОЗЛ, чем с ≥ 14 мкмоль/л. Показано, что уровень витамина С в плазме крови низкий (86,6 %) у большинства мужчин с ХОЗЛ [33]. Уровень витаминов А и С в плазме крови низкий у недоедающих субъектов. ОАА самая низкая на IV стадии ХОЗЛ. Имеются также сведения, что окислительный стресс, оцененный по содержанию ПОЛ, положительно коррелирует с концентрацией глютатиона в плазме крови мужчин с ХОЗЛ. Прогностическими для ОАА, по крайней мере, для мужчин с ХОЗЛ, оказались жизненная емкость легких и потребление β-каротина.

Некоторые авторы наблюдали низкую продукцию АФК в крови больных ХОЗЛ, что связывают с развитием персистирующего воспаления [10]. При этом стимулированный фагоцит начинает продуцировать супероксид, который превращается в перекись водорода. Супероксид и пероксид водорода участвуют в модификации макромолекул белков, липидов, нуклеиновых кислот как чужеродных, так и собственных, что ведет к появлению хемоаттрактантов, которые увеличивают миграцию фагоцитов, и в очагах воспаления может сформироваться порочный круг.

В период рецидива ХОЗЛ повышается уровень антиоксидантных ферментов наряду с повышением содержания продуктов ПОЛ. Липиды являются одним из субстратов для свободнорадикальных реакций. В результате окисления жирных кислот образуются гидроперекиси, которые затем метаболизируются во вторичные продукты — МДА и третичные продукты ПОЛ.

Указывают, что активность глутатионпероксидазы выше у пациентов с ХОЗЛ, тогда как для каталазы и супероксиддисмутазы (СОД) достоверных различий не обнаружено [13]. Имеются сведения, что у пациентов с ХОЗЛ уровни СОД вообще снижены [22]. Известно, что в легких пациентов с ХОЗЛ значительно снижается уровень $СОД_3$ — внеклеточной СОД (СОД внеклеточного матрикса), которая высоко экспрессируется в легких и функционирует как поглотитель кислородных радикалов [30]. $СОД_3$ ослабляет эмфизему и уменьшает окислительную фрагментацию внеклеточного матрикса в мышечной части легких, поэтому ее фармакологическое увеличение в легких может иметь терапевтический потенциал.

Оксид азота при ХОЗЛ определяет особенно высокую оксидативную активность в нижних отделах дыхательных путей, так как индуцибельная NO-синтаза экспрессируется в основном при их воспалении [10]. Также наблюдают низкие уровни NO и пероксинитрита у пациентов с ХОЗЛ [13]. Показано, что снижение уровня пероксинитрита коррелирует с прогрессированием заболевания, объемом форсированного выдоха за 1 с, жизненной емкостью легких. Многофакторный анализ показал, что содержание NO связано с развитием патогенеза ХОЗЛ независимо от степени обструкции дыхательных путей. Считают, что оценка содержания NO и пероксинитрита может рассматриваться в ка-

честве эффектора развития ХОЗЛ, обструкции дыхательных путей только при наличии системного окислительного стресса. При этом следует учитывать, что у пациентов с тяжелым течением ХОЗЛ объем периферического выдыхаемого оксида азота коррелирует с функциональной способностью легких, в то время как параметры альвеолярного выдыхаемого NO коррелируют с оценками симптомов ХОЗЛ [25].

У пациентов с ХОЗЛ также обнаруживают значительно низкие значения времени задержки появления свободных радикалов, прямо коррелирующие с уровнями свободного трийодтиронина (cT_3) и свободного тетрайодтиронина (cT_4), и высокий уровень тиротропина, или тиреотропного гормона (ТТГ) [24]. Значения времени задержки появления свободных радикалов коррелируют с концентрацией cT_3 достоверно. Уровни cT_3 ниже нормы у 12 из 32 пациентов. Более низкие значения времени задержки появления свободных радикалов наблюдают при нормальном уровне cT_3, у пациентов с низким cT_3 отмечено дальнейшее его значительное снижение. При этом наблюдается высокая концентрация ТТГ при нормальном уровне cT_3 и ее последующее значительное увеличение у пациентов с низким cT_3. Коэффициент липофильный коэнзим Q_{10}/холестерин выше при низком cT_3 в сравнении с нормальным с почти значимой разницей. Эти данные могут указывать на повышенный окислительный стресс при низком cT_3 и роль cT_3 в модулировании антиоксидантных систем.

В четырехглавых мышцах пациентов с ХОЗЛ уровни продуцирования супероксидных анионов, СОД, карбонилирования белка, окисления тяжелой цепи миозина и мионуклеи, содержание убиквитин-конъюгирующего энзима E2-14k, специфического мышечного F — box протеина — атрогина-1, фактора транскрипции FoxO1 и ядерного фактора p65 выше по сравнению с контролем [18]. При этом содержание тяжелой цепи миозина, креатинкиназы, карбоангидразы-3 (фермент, катализирующий обратимую реакцию гидратации диоксида углерода), транскрипционного фактора миогенина и быстроразрывного волокна уменьшено. Важно отметить, что у пациентов с легким течением ХОЗЛ, где тяжелая цепь миозина более окисленная, чем в контроле, ее содержание сохранено. Воспаление мышц и уровень глутатиона не отличаются между пациентами и контролем. У всех пациентов аномалии структуры мышц увеличены, в то время как мышечная сила и способность к физической нагрузке уменьшены. При тяжелом ХОЗЛ, когда мышечный окислительный стресс увеличивается независимо от формы тела, протекание убиквитинизации и потеря тяжелой цепи миозина усиливаются только у пациентов с атрофией мышц. Предполагают, что окислительный стресс не модулирует потерю мышечного белка у этих пациентов.

Исследование полиморфизма генов GSTM1 и GSTT1 у 33 пациентов с ХОЗЛ и 33 здоровых людей методом полимеразной цепной реакции позволило выявить, что делеции генов GSTM1 и GSTT1 при ХОЗЛ значительно выше, чем в контроле [14]. На фоне этих хромосомных перестроек, при которых происходит потеря участка хромосомы, изменения ОАА у пациентов с ХОЗЛ, группами GSTM1(+) и GSTM1(–), и группами GSTT1(+) и GSTT1(–) статистически значимые. Кроме того, отмечена значительная разница в ОАА/альбумин между ХОЗЛ и контрольной группой. Логистический регрессионный анализ показал, что частота ХОЗЛ тесно связана с ОАА/альбумин. Считают, что полиморфизм GSTM1 и GSTT1 тесно коррелируют с патогенезом ХОЗЛ, а уровень ОАА/альбумин играет решающую роль в возникновении и развитии ХОЗЛ.

Влияние сигаретного дыма на антиоксидантную активность при ХОЗЛ

ХОЗЛ — воспалительное заболевание легких, в значительной степени связанное с воздействием сигаретного дыма [10, 30, 32]. Курение сигарет считают фактором риска развития ХОЗЛ, воспаления дыхательных путей и окислительного повреждения [10, 28, 40], а также основным фактором экзогенного вредного воздействия на дыхательные пути человека, что приводит к развитию ХОЗЛ [3]. Табачный дым содержит около 4700 различных токсических веществ, способных истощать антиоксидантную и антипротеазную защиту органов дыхания. В табачном дыме содержится значительное количество короткоживущих, но высокореактивных свободных радикалов (NO, диенов, олефинов) [10]. Это способствует активации свободнорадикальных процессов не только в легких, но и в системном кровотоке [3]. С течением времени в дыхательных путях развивается хронический воспалительный процесс, в том числе с участием микробной флоры. Длительное течение воспалительного процесса сопровождается образованием и попаданием в общий кровоток медиаторов воспаления: простагландинов, лейкотриенов, интерлейкинов, фактора некроза опухолей и пр. Системное действие медиаторов воспаления сопровождается активацией процессов свободнорадикального окисления.

При этом факторы, обусловливающие бронхоспазм, вызванные непрямыми агонистами,

различны у курильщиков и некурящих людей [34]. Сложность заключается в том, что триггеры, которые часто вызывают бронхиальную непроходимость в реальном мире, действуют косвенным механизмом.

Важную роль в развитии воспаления и эмфиземы легких, вызванных сигаретным дымом, играет окислительный стресс [10, 30]. Увеличение окислительного стресса способствует снижению ОАА в плазме крови пациентов с ХОЗЛ и курильщиков [36]. Субъекты с ХОЗЛ и курильщики имеют более низкую активность каталазы и СОД, чем некурящие. При этом плазменный церулоплазмин, ферритин, глутатионпероксидаза эритроцитов и глутатионредуктаза существенно не отличаются у субъектов с ХОЗЛ, курильщиков и здоровых некурящих.

Пациенты с ХОЗЛ ((49 ± 5) лет), по сравнению с нестрадающими ХОЗЛ ((48 ± 6) лет) со сходными периодами потребления табака ((30 ± 19) против (27 ± 14) пачко-лет), имеют значительно более низкие уровни восстановленного глутатиона и SH-групп ((40 ± 6) против (25 ± 5) мкг/мл и (54 ± 10) против (26 ± 5) мкг/г гемоглобина, соответственно) [28]. При этом обнаруживают и высокий уровень восстановленного глутатиона у пациентов с ХОЗЛ по сравнению со здоровыми некурящими или курильщиками, не страдающими ХОЗЛ. Диссонанс результатов исследования окислительного стресса объясняют разным состоянием физической активности субъектов или социально-экономическим статусом. В группе без ХОЗЛ уровень восстановленного глутатиона достоверно коррелирует с показателем физической активности, а SH-белки — с суммарной емкостью легких, остаточным объемом и показателем физической активности.

Сывороточная холинэстераза (КФ 3.1.1.8) выполняет в организме защитные функции. Повышение активности ацетилхолинэстеразы и бутирилхолинэстеразы считают связанным с окислительными и воспалительными процессами у пациентов с ХОЗЛ [12]. При этом у курильщиков с ХОЗЛ обнаружены положительные корреляции между активностью бутирилхолинэстеразы в плазме крови и биомаркерами окислительного повреждения протеинов, включая продукты окисления и карбонилирования белков.

Курение сигарет вызывает повышение уровня антиоксидантов на поверхности дыхательных путей (низкомолекулярные антиоксиданты и антиоксидантные ферменты в лейкоцитах) как у пациентов с нормальной функцией легких, так и у пациентов с ХОЗЛ [16]. При этом у лиц с ХОЗЛ обнаруживают притупление адаптивного ответа на сигаретный дым. Как следствие, у пациентов с ХОЗЛ лейкоциты дыхательных путей, скорее всего, более восприимчивы к окислительному повреждению и индукции редокс-чувствительных сигнальных путей при воздействии сигаретного дыма или воспалительных оксигенатов на основе клеток. Эта неспособность повышать антиоксидантную защиту для смягчения окислительного стресса способствует порочному циклу воспаления, окислительного стресса и разрушения/ремоделирования тканей, наблюдаемого при ХОЗЛ, что приводит к симптоматическому ухудшению состояния этих пациентов.

При курении снижается деформабельность нейтрофилов [10]. Задержанные в капиллярах нейтрофилы окружены очень малым количеством плазмы, несущей антиоксидантный и антипротеолитический потенциал, что также создает условия для их патогенного действия. Сами процессы адгезии, агрегации сопровождаются усилением окислительного метаболизма и генерацией АФК. Нейтрофилы обладают как поглотительной, так и ферментативной активностью. Основную роль в разрушении структуры легкого при ХОЗЛ отводят способности фагоцитов генерировать АФК и высвобождать протеолитические ферменты (эластазу и коллагеназу), которые вызывают деструкцию протеинов легочного матрикса, способствуют разрушению эластина, коллагена, протеогликанов и бронхиального эпителия, приводят к развитию эмфиземы, усиливают приток нейтрофилов в легкие.

Влияние сигаретного дыма может индуцировать экспрессию эритроид 2-связанного ядерного фактора и таким образом усугублять окислительный стресс у мышей с ХОЗЛ [42]. В эксперименте показано, что влияние сигаретного дыма способствует увеличению в бронхоальвеолярной лаважной жидкости общего количества воспалительных клеток: после 4 нед за счет макрофагов, после 8 нед за счет нейтрофилов и лимфоцитов, после 12 нед за счет лимфоцитов и макрофагов [32]. При этом аэробная тренировка защищает от эмфиземы мышей, подвергшихся воздействию сигаретного дыма. Отмечают снижение тканевого демпфирования и тканевую эластичность после 12 нед сочетанного воздействия. У мышей, подвергшихся действию сигаретного дыма, аэробная тренировка уменьшает степень увеличения количества воспалительных клеток. Защита, обеспечиваемая тренировкой, в основном наблюдается после адаптации к упражнениям. В результате тренировки увеличивается концентрация интерлейкина-6 и интерлейкина-10 в четырехглавых мышцах и легких после 12 нед. При этом ОАА и концентрация СОД увеличены, а содержание фактора некроза

опухолей α и окислителей уменьшается в легких мышей, подвергшихся воздействию сигаретного дыма. Защитные эффекты при травмах легких, вызванных действием сигаретного дыма, свидетельствуют о том, что противовоспалительные медиаторы и антиоксидантные ферменты играют важную роль при ХОЗЛ в основном после адаптации к физической нагрузке, то есть указаны временные эффекты регулярной умеренной тренировки.

При ХОЗЛ у курильщиков, по сравнению с некурящими, обнаруживают высокие уровни таких биомаркеров окислительного стресса, как 8-изопростан и H_2O_2 [28]. Следует также отметить, что количество сигарет (упаковка/год) и индекс курения (число/год) у мужчин с ХОЗЛ оказались не связанными с ОАА [33].

Также отмечают существенный вклад курения в снижение содержания NO [8—10]. Это связывают с возможным торможением NO-синтазы по типу обратной связи, так как при курении образуются очень высокие концентрации NO [10]. Механизм воздействия сигаретного дыма на развитие ХОЗЛ у человека и животных связывают с вкладом индуцибельной NO-синтазы в окислительный стресс [8, 9]. Оксид азота при ХОЗЛ имеет особенно высокую оксидативную активность в нижних отделах дыхательных путей, так как индуцибельная NO-синтаза экспрессируется в основном при их воспалении [10].

Возможности медикаментозной коррекции окислительно-зависимых механизмов патогенеза ХОЗЛ

Окислительный стресс, стимулированный влиянием сигаретного дыма, и хроническое воспаление могут вызывать кортикостероидную резистентность, которую считают основным препятствием эффективного лечения ХОЗЛ [27]. Восстанавливает чувствительность к кортикостероидам кверцетин — полифенол, активный поглотитель кислорода, активатор аденозинмонофосфат-зависимой протеинкиназы. Считают, что этот подход может стать новым в лечении ХОЗЛ.

Билирубин ослабляет вызванное курением легочное повреждение, подавляя воспалительную клеточную перестройку и секрецию провоспалительных цитокинов, увеличивая уровни противовоспалительных цитокинов и антиоксидантную активность (за счет СОД) в крысиной модели индуцированной дымом эмфиземы [40]. У крыс сигаретный дым уменьшает уровень общего и непрямого билирубина в сыворотке крови. Оценка способности билирубина защищать легкие от эмфиземы, вызванной курением, у 58 пациентов с ХОЗЛ и 71 не-ХОЗЛ позволила выявить, что общий уровень билирубина в сыворотке крови ниже у курильщиков с/без ХОЗЛ по сравнению с некурящими.

Антиоксидантная диета уменьшает воспаление и эмфизему, индуцированную сигаретным дымом, но увеличивает смертность [30]. Антиоксидантная диета значительно уменьшает нейтрофильное воспаление и эмфизему у мышей, подвергнутых воздействию высокой концентрации сигаретного дыма (общее количество твердых частиц: 250 мг/м^3, 6 ч/сут, 5 дней/нед, 16 нед) по сравнению с обычной диетой. Но наблюдается повышенная смертность (53%) при высокой концентрации сигаретного дыма при питании мышей антиоксидантной диетой по сравнению с мышами, получавшими регулярную диету (13%). Анализ вскрытия выявляет обструкцию носового прохода из-за закупоривания слизистой. При этом антиоксидантная диета не влияет на антиоксидантную емкость бронхоальвеолярной жидкости или окислительное повреждение легочной ткани. Активность матриксной металлопротеиназы-2 (ММП-2), ММП-9 (желатиназы А и В соответственно), функция которых заключается в разрушении внеклеточного матрикса, и содержание Pro — ММП-2 не коррелируют с защитными эффектами антиоксидантной диеты на эмфизему, индуцированную сигаретным дымом.

Фармакологическая стимуляция гуанилатциклазы предотвращает окислительный стресс, вызванный воздействием сигаретного дыма, и ассоциируется с ослабленным воспалительным ответом в легких [31]. Гуанилатциклаза является ключевым ферментом сигнального канала оксид азота/3'-5'-циклический гуанозинмонофосфат, предотвращает развитие эмфиземы и ремоделирование легочных сосудов в животных моделях ХОЗЛ.

Следует отметить, что для клинического применения при ХОЗЛ одобрено небольшое количество антиоксидантов, среди них — малая тиоловая молекула N-ацетил-1-цистеин, а в США — СОД, миметическая AEOL-10150 для тяжелого осложнения ХОЗЛ — лучевого пневмонита [37]. AEOL-10150 в настоящее время является предметом многочисленных программ, финансируемых правительством США, направленных на разработку комплекса в качестве медицинской контрмеры против угроз национальной безопасности. AEOL-10150 представляет собой металлопорфирин, специально предназначенный для нейтрализации реакционноспособных видов кислорода и азота. Нейтрализация этих видов снижает окислительный стресс, воспаление и последующие каскады повреждения тканей.

Защитную роль при окислительном стрессе и воспалении, вызванном воздействием сигаретного дыма, в модели ХОЗЛ *in vitro* показала комбинация антиоксидантов, содержащая микрофильтрованные молочные полипептиды, куркумин, витамин B_2, карнитин и N-ацетилцистеин (N-АЦ) [39]. Защитный эффект антиоксидантной композиции связывают с активацией ключевых генов, ответственных за реакцию на окислительный стресс и уменьшение содержания цитокинов, ответственных за воспаление. Антиоксидантные эффекты препарата подтверждались уменьшением проявления генов воспалительных цитокинов ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНО-α, гена синтазы оксида азота и индукцией генов-антиоксидантов, таких как гем-оксигеназа 1 (ГО-1), ядерный транскрипционный фактор — эритроид 2 и коактиватор-1α γ-рецепторов пероксисом.

N-Ацетилцистеин в дополнение к его муколитической активности уменьшает обострения ХОЗЛ путем модуляции окислительного стресса [15]. N-АЦ предотвращает воспалительную десенсибилизацию, вызванную влиянием липополисахарида. Концентрация N-АЦ ≥ 1 мкМ уменьшает прооксидантную реакцию (активность пероксидазы, содержание перекиси водорода, МДА, оксида азота) и улучшает антиоксидантную реакцию (ОАА, содержание глутатиона, СОД), индуцированную липополисахаридом. Более низкие концентрации N-АЦ (< 1 мкМ) не модулируют бронхиальный окислительный дисбаланс. Концентрации N-АЦ ≥ 300 мкМ ингибируют воспалительный ответ (высвобождение ИЛ-1β, ИЛ-8 и ФНО-α) дыхательных путей человека, вызванный ночной стимуляцией липополисахаридом, тогда как более низкие концентрации N-АЦ (≥ 1 мкМ) достаточны для уменьшения высвобождения ИЛ-6, вызванного липополисахаридом. Как антиоксидантный, так и противовоспалительный эффекты N-АЦ обратно коррелируют с высвобождением нейрокинина А. N-Ацетилцистеин может модулировать нейрогенный воспалительный ответ, индуцированный липополисахаридом, посредством ингибирования высвобождения нейрокинина А и, таким образом, снижать увеличение ИЛ-6. N-АЦ может модулировать отрицательные эффекты влияния липополисахарида в ходе обострения ХОЗЛ, вызывая как антиоксидантный, так и противовоспалительный эффекты при введении в высоких концентрациях.

Пероральное лечение N-АЦ 600 г в течение 1 года может улучшить объем форсированного выдоха за 1 с, респираторные показатели и результат теста 6-минутной ходьбы [41]. Это касается пациентов с ХОЗЛ без аллели L. Следует отметить, что степень обострения заболевания у пациентов с ХОЗЛ с L-аллелью намного выше, чем у пациентов с ХОЗЛ без аллели L. Классификация L+ (с L-аллелью: L/L, L/M, L/S) и L– (без L-аллели: M/M, M/S, S/S) основана на полиморфизме промотора гена гем-оксигеназы-1 (ГО-1), в соответствии с количеством n повторов: класса S (< 27 n), класса M (27—32 n) и класса L (> 32 n). ГО-1 играет защитную роль как антиоксидант в легких, а полиморфизм промотора гена ГО-1 ассоциируется с тяжестью и прогнозом течения ХОЗЛ.

Известно также, что у мышей N-АЦ не предотвращает повреждение легких (эмфизему и хроническое воспаление), вызванное хроническим воздействием высоких уровней озона (2,5 м.д., 3 ч/12 экспозиций, более 6 нед) [23]. N-АЦ 100 мг/кг внутрибрюшинно вводили перед каждым воздействием (профилактика) или после завершения воздействия (терапия) в течение 6 нед. Изменения функции легких, эмфизема были необратимыми после прекращения воздействия озона и не были отменены N-АЦ.

Считают также, что модуляторы NO, то есть ингибиторы NO-синтазы и доноры NO, могут оказаться весьма полезными при лечении ХОЗЛ [10].

Лечение с использованием печеночного фактора роста, который представляет собой альбумин-билирубиновый комплекс с антифиброзными, антиоксидантными и антигипертензивными эффектами даже на внепеченочных участках, нормализует физиологические и морфологические параметры и уровни различных системных воспалительных биомаркеров в хронической модели ХОЗЛ, связанной с воздействием сигаретного дыма [32].

Лечение с использованием витаминов С и Е может способствовать снижению риска развития ХОЗЛ [35]. Восьмичасовая добавка к стандартному лечению 400 МЕ дважды в день витамина Е увеличивает содержание некоторых эндогенных антиоксидантов (SH-групп плазмы крови и каталазы красных клеток) у пациентов с ХОЗЛ, не обеспечивая никакой дополнительной клинической пользы [29].

Известно также о благоприятном влиянии потребления клетчатки на хронические респираторные симптомы у взрослых, которые не зависят от потребления антиоксидантов, витаминов [21]. Обнаружены положительные ассоциации между функцией легких и потреблением клетчатки из всех источников, а также только из зерновых или фруктов. Доказано, что пищевые волокна независимо связаны с лучшей функцией легких и снижают распространенность ХОЗЛ.

Некоторые особенности функционирования оксидант-антиоксидантной системы при ХОЗЛ в сочетании с ИБС

Особое внимание привлекает коморбидность ХОЗЛ и ИБС [3, 8—10, 17, 26]. Значительную роль в патогенезе этих заболеваний играет хроническое системное воспаление и окислительный стресс [17, 26]. При этом основными патогенетическими факторами, объединяющими эти заболевания, считают курение и свободнорадикальное окисление [3]. При ХОЗЛ в сочетании с ИБС развивается оксидативный стресс, который представляет собой выраженную активацию процессов свободнорадикального окисления (СРО) и следующую за ним реакцию тканей и систем организма [10]. При стенокардии, после каждого эпизода транзиторной ишемии, реперфузия миокарда сопровождается значительной активацией СРО и выбросом липопероксидов в кровь, антиоксидантная защита крови снижается. Оксидативный стресс инактивирует генерируемый эндотелием оксид азота. NO участвует в регуляции сосудистого тонуса в легочных артериях и венах человека, влияет на тяжесть нарушений и прогрессирования заболеваний [8, 9]. Прирост NO и эндотелийзависимая вазодилатация у больных ХОЗЛ в сочетании с ИБС меньшие в сравнении с группой только ХОЗЛ или ИБС [10]. Дефицит оксида азота усугубляется сочетанием ХОЗЛ и ИБС по сравнению с мононозологией (ХОЗЛ, ИБС) [2]. Усиление дефицита NO ведет к развитию осложнений ИБС (инфаркта, инсульта и пр.) [10]. При этом поступление молекулярного кислорода в очаг ишемии вызывает резкое увеличение высвобождения кислородных радикалов, что в сочетании с истощением антиоксидантной защиты несет угрозу для эндотелия сосудов.

Клиренс NO происходит путем образования стабильных метаболитов оксида азота (СМОА) — нитритов и нитратов, которые достаточно реакционные, постоянно превращаются друг в друга [8, 9]. При кардиореспираторной патологии, особенно при ее обострении, когда реакции СРО усиливаются, происходит повышенный метаболизм свободного NO, возможно, за счет связывания его с супероксидными радикалами и образованием мощного окислителя — пероксинитрита [2, 10]. Кислородные радикалы снижают биодоступность NO, уменьшают его синтез, что может быть обусловлено локальным дефицитом L-аргинина [10]. Причиной снижения биодоступности NO нередко может быть и нарушение его выделения из пораженного атеросклерозом эндотелия.

Исследование больных пожилого возраста с ХОЗЛ + ИБС, ХОЗЛ, ИБС, общий стаж курильщика (16,00 + 2,72), (6,06 + 2,27) и (10,8 + 3,0) пачко-лет соответственно, позволили выявить низкое содержание СМОА у всех больных. И это обусловливают возможным снижением синтеза NO, его дефицитом, вовлечением в клиренс NO промежуточных стадий взаимодействия с супероксидом или гемоглобином и образованием пероксинитрита, восстановлением NO-редуктазой, а также отсутствием воспалительного процесса [7—9]. Снижение СМОА связывают с поражением коронарных сосудов, но, учитывая неспецифичность изменений на фоне патологического состояния организма, указывают на проявление возрастных изменений, обусловленных снижением активности эндотелиальной NO-синтазы, возрастными изменениями в эндотелиоцитах, снижением экспрессии генов, накоплением кальция, перестройкой липидного слоя мембран [8, 9].

У вышеуказанных больных-курильщиков пожилого возраста отмечены корреляции изменений содержания СМОА и активности эндотелиальной эластазы, что может быть связано с увеличением содержания малоэластичной соединительной ткани в сердце и сосудах, формированием изменений объема под влиянием колебаний давления [7]. Также это может быть обусловлено снижением синтетических процессов с возрастом, угнетением функциональных возможностей сердечно-сосудистой системы, вовлечением в клиренс NO промежуточных стадий взаимодействия с супероксидом или гемоглобином и образованием пероксинитрита.

Защитная роль оксида азота при ИБС проявляется ингибированием синтеза эндотелиоцитами межклеточных (ICAM-1) и поверхностных (VCAM-1) молекул адгезии, что снижает адгезию и миграцию лейкоцитов, контролируя процессы воспаления в сосудистой стенке. У больных ХОЗЛ различные цитокины (ИЛ-1β, ФНО-α и др.) изменяют структуру и функции эндотелиальных клеток [10]. Установлена связь между повышением уровня С-реактивного белка, рассматриваемого как маркер системного воспаления, и нарушением эндотелийзависимой вазодилатации эндотелия, а также между ФНО-α, нарушением экспрессии адгезивных молекул и развитием эндотелиальной дисфункции.

Изучение обострений ХОЗЛ II—III стадии в сочетании с ИБС, стабильной стенокардией позволило разработать дифференцированные подходы к противовоспалительному и сердечно-защитному действию комбинаций препаратов рофлумиласта — ингибитора фосфодиэстеразы 4 типа, нестероидного противовоспалительного средства, направленного на устранение воспали-

тельных процессов, связанных с ХОЗЛ, и кверцетина, обладающего антиоксидантным, мембраностабилизирующим и противовоспалительным эффектами [4, 5].

Спектр лекарственных средств, которые в настоящее время рекомендованы для длительной поддерживающей терапии ХОЗЛ, включает в себя: кратко и длительно действующие бронходилататоры (ДДБД), ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС), комбинированные препараты (ИГКС/длительно действующие β_2-агонисты — ДДБА), антиоксиданты, муколитики и вакцины. Основой лечения стабильного ХОЗЛ являются бронходилататоры длительного действия — длительно действующие β_2-агонисты (ДДБА: формотерол, сальметерол, индакатерол) или длительно действующие антагонисты мускариновых рецепторов (тиотропия бромид, гликопирроний). Хорошо зарекомендовала себя фиксированная комбинация ДДБД (ДДБА в комбинации с длительно действующими антагонистами мускариновых рецепторов). Доказана безопасность тиотропия бромида при лечении пациентов с ХОЗЛ в сочетании с ишемической болезнью сердца.

Следует учесть, что у пожилых людей со множественными состояниями лекарственные средства не могут давать такие же преимущества, которые наблюдаются у пациентов моложе или без мультиморбидности [2]. Лекарства, назначенные для одного состояния, могут отрицательно влиять на другие результаты. Такой ситуацией является использование β-блокаторов при ХОЗЛ, сочетанной с ИБС. Имеются сведения, что у пожилых людей β-блокаторы не влияют на появление сердечных, легочных событий. Это делает актуальным поиск доступных алгоритмов лечения сочетанной патологии для применения у пациентов пожилого возраста.

Выводы

1. Эффективный микрометод оценки ОАА в плазме крови человека с использованием индуцированного миоглобином окисления 2,2'-азинодиЗ-этилбензтиазолин-6-сульфоновой кислоты пероксидом водорода.

2. Система оксиданты/антиоксиданты при ХОЗЛ изменяется неоднозначно: может наблюдаться увеличение оксидативного стресса на фоне снижения ОАА, низкая продукция АФК или повышение ОАА и содержания продуктов ПОЛ. При ХОЗЛ в сочетании с ИБС отмечена неспецифичность изменений системы оксиданты/ОАА с возрастом.

3. Влияния сигаретного дыма связывают с притуплением адаптивного ответа, снижением деформабельности нейтрофилов, при этом индекс курения у мужчин с ХОЗЛ не связывают с ОАА.

4. Эффективными в лечении ХОЗЛ считают кверцетин, билирубин, фармакологическую стимуляцию гуанилатциклазы, потребление клетчатки; для клинического применения одобрены N-АЦ, СОД, AEOL-10150; полезными считают модуляторы NO, использование печеночного фактора роста. При кардиореспираторной патологии, особенно при ее обострении, когда реакции СРО усиливаются, предлагают использовать комбинацию ингибитора фосфодиэстеразы 4 типа и кверцетина, комбинированный препарат аскорил.

Перспективными считают разработку и применение высокоточных лекарственных средств и оценку чувствительности пациентов к тем или иным препаратам.

Конфликта интересов нет. Участие авторов: *главная идея статьи и редактирование материала — Е.О. Крахмалова; концепция и дизайн исследования, сбор материала, написание текста — Л.М. Самохина; обработка материала — Ю.Е. Харченко.*

Список литературы

1. Алексеев А.В., Проскурнина Е.В., Владимиров Ю.А. Определение антиоксидантов методом активированной хемилюминесценции с использованием 2,2'-азо-бис (2-амидинопропана) // Вестн. моск. ун-та.— Сер. 2, Химия.— 2012.— Т. 53, № 3.— С. 187—193.
2. Ахминеева А.Х. Биохимические маркеры дисфункции эндотелия при хронической обструктивной болезни легких в сочетании с гипертонической болезнью, ишемической болезнью сердца // Тер. архив.— 2014.— № 3.— С. 20—23.
3. Бова А.А., Лапицкий Д.В. Хроническая обструктивная болезнь легких в сочетании с ишемической болезнью сердца. Современные подходы к диагностике и лечению: методические рекомендации.— Минск: Асобны, 2007.— 56 с.
4. Герич П.Р., Яцишин Р.І. Ефективність використання комбінації рофлуміласту та кверцетину для корекції кисеньнезалежних механізмів і фагоцитарної активності клітин макрофагальної системи у хворих із загостренням хронічних обструктивних захворювань легень при поєднанні з ішемічною хворобою серця // Лікарська справа. Врачебное дело.— 2015.— № 1—2.— С. 67—76.
5. Герич П.Р., Яцишин Р.І. Лікування та профілактика поєднаної кардіореспіраторної патології при загостренні хронічного обструктивного захворювання легень // Лікарська справа. Врачебное дело.— 2014.— № 7—8.— С. 38—46.
6. Григорьева Н.Ю., Кузнецов А.Н., Королева Т.В., Королева М.Е. Комбинированный препарат аскорил при лечении больных хронической обструктивной болезнью легких с сопутствующей ишемической болезнью сердца // Тер. архив.— 2013.— Т. 85, № 8.— С. 91—94.
7. Крахмалова О.О., Самохіна Л.М., Калашник Д.М., Бондар Т.М. Порушення функціонального стану ендотелію при хронічному обструктивному захворюванні легень та ішемічній хворобі серця // «Загальнотерапевтична практика: нові технології та міждисциплінарні питання» // Матер. наук.-практ. конфер. з міжнародною участю 7 листопада 2013 р. за редакцією Г.Д. Фадєєнко та ін.— Харків, 2013.— С. 180.

8. Крахмалова О.О., Самохіна Л.М., Калашник Д.М., Бондар Т.М. Стабільні метаболіти оксиду азоту у курців похилого віку при хронічному обструктивному захворюванні легень та ішемічній хворобі серця // Матер. наук.-практ. конфер. з міжнародною участю «Щорічні терапевтичні читання: лікувально-діагностичні технології сучасної терапії», Харків, 25—26 квітня 2013 р.— С. 164.
9. Крахмалова О.О., Самохіна Л.М., Калашник Д.М. Стабільні метаболіти оксиду азоту при хронічному обструктивному захворюванні легень та ішемічній хворобі серця // Міжнародна наук.-практ. конфер. «Забезпечення здоров'я нації та здоров'я особистості як пріоритетна функція держави», Одеса, 5—6 квітня 2013 р.— С. 88—92.
10. Поплавская Э.Э., Лис М.А. Состояние функции эндотелия и активность фагоцитоза при хронической обструктивной болезни легких и ишемической болезни сердца // Журнал Гродненского государственного медицинского университета.— 2010.— Т. 29, № 1.— С. 29—31.
11. Aliyali M., Mehravaran H., Abedi S. et al. Impact of Comorbid Ischemic Heart Disease on Short — Term Outcomes of Patients Hospitalized for Acute Exacerbations of COPD // Tanaffos.— 2015.— Vol. 14 (3).— P. 165—171.
12. Ben Anes A., Ben Nasr H., Garrouch A. et al. Alterations in acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase activities in chronic obstructive pulmonary disease: relationships with oxidative and inflammatory markers // Mol. Cell Biochem.— 2017. doi:10.1007/s11010-017-3246-z.
13. Ben Anes A., Fetoui H., Bchir S. et al. Increased oxidative stress and altered levels of nitric oxide and peroxynitrite in Tunisian patients with chronic obstructive pulmonary disease: correlation with disease severity and airflow obstruction // Biol. Trace Elem. Res.— 2014.— Vol. 161 (1).— P. 20—31. doi: 0.1007/s12011-014-0087-4.
14. Cao T., Xu N., Wang Z., Liu H. Effects of Glutathione S-Transferase Gene Polymorphisms and Antioxidant Capacity per Unit Albumin on the Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease // Oxid. Med. Cell Longev.— 2017.— Vol. 2017.— P. 6232397. doi:10.1155/2017/6232397.
15. Cazzola M., Calzetta L., Facciolo F. et al. Pharmacological investigation on the anti-oxidant and anti-inflammatory activity of N-acetylcysteine in an ex vivo model of COPD exacerbation // Respir Res.— 2017.— Vol. 18 (1).— P. 26. doi:10.1186/s12931-016-0500-y.
16. Dove R.E., Leong-Smith P., Roos-Engstrand E. et al. Cigarette smoke — induced induction of antioxidant enzyme activities in airway leukocytes is absent in active smokers with COPD // Eur. Clin. Respir J.— 2015.— Vol. 2.— doi: 10.3402/ecrj.v2.27837.
17. Dursunoglu N., Dursunoglu D., Yıldız A.I. et al. Severity of coronary atherosclerosis in patients with COPD // Clin. Respir. J.— 2017.— Vol. 11 (6).— P. 751—756. doi: 0.1111/crj.12412.
18. Fermoselle C., Rabinovich R., Ausin P. et al. Does oxidative stress modulate limb muscle atrophy in severe COPD patients? // Eur. Respir. J.— 2012.— Vol. 40.— P. 851—862.
19. Genç A., Üçok K., Şener Ü. et al. Association analyses of oxidative stress, aerobic capacity, daily physical activity, and body composition parameters in patients with mild to moderate COPD // Turk. J. Med. Sci.— 2014.— Vol. 44 (6).— P. 972—979.
20. Kambayashi Y., Binh N.T., Asakura H.W. et al. Efficient Assay for Total Antioxidant Capacity in Human Plasma Using a 96 — Well Microplate // J. Clin. Biochem. Nutr.— 2009.— Vol. 44 (1).— P. 46—51.
21. Kan H., Stevens J., Heiss G., Rose K.M., London S.J. Dietary fiber, lung function, and chronic obstructive pulmonary disease in the atherosclerosis risk in communities study // Am. J. Epidemiol.— 2008.— Vol. 167 (5).— P. 570—578.
22. Li C., Yan L., Xu J. Correlations between lipid ratio/oxidative stress status in COPD patients and pulmonary hypertension as well as prognosis // Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.— 2016.— Vol. 41 (11).— P. 1168—1174.
23. Li F., Wiegman C., Seiffert J.M. et al. Effects of N-acetylcysteine in ozone — induced chronic obstructive pulmonary disease model // PLoS One.— 2013.— Vol. 8 (11).— P. e80782. doi:10.1371/journal.pone.0080782.
24. Mancini A., Corbo G.M., Gaballo A. et al. Relationship between plasma antioxidants and thyroid hormones in chronic obstructive pulmonary disease // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.— 2012.— Vol. 120 (10).— P. 623—628. doi:10.1055/s-0032-1323808.
25. McCurdy M.R., Sharafkhaneh A., Abdel-Monem H. et al. Exhaled nitric oxide parameters and functional capacity in chronic obstructive pulmonary disease // J. Breath Res.— 2011.— Vol. 5 (1).— P. 016003. doi: 10.1088/1752-7155/5/1/016003.
26. Mihalache A., Fitting J.W., Nicod L.P. Chronic obstructive pulmonary disease and its links with cardiovascular risk factors // Rev. Med. Suisse.— 2015.— Vol. 11 (495).— P. 2154—2156.
27. Mitani A., Azam A., Vuppusetty C. et al. Quercetin restores corticosteroid sensitivity in cells from patients with chronic obstructive pulmonary disease // Exp. Lung Res.— 2017.— Vol. 43 (9—10).— P. 417—425. doi:10.1080/01902148.2017.1393707.
28. Moussa S.B., Sfaxi I., Tabka Z. et al. Oxidative stress and lung function profiles of male smokers free from COPD compared to thosewith COPD: a case-control study // Libyan J. Med.— 2014.— Vol. 9, iss. 1.— P. 23873. doi:10.3402/ljm.v9.23873.
29. Nadeem A., Raj H.G., Chhabra S.K. Effect of vitamin E supplementation with standard treatment on oxidant-antioxidant status in chronic obstructive pulmonary disease // Indian J. Med. Res.— 2008.— Vol. 128 (6).— P. 705—711.
30. Nyunoya T., March T.H., Tesfaigzi Y., Seagrave J. Antioxidant diet protects against emphysema, but increases mortality in cigarette smoke — exposed mice // COPD. 2011.— Vol. 8 (5).— P. 362—368. doi:10.3109/15412555.2011.600361.
31. Paul T., Salazar-Degracia A., Peinado V.I. et al. Soluble guanylate cyclase stimulation reduces oxidative stress in experimental Chronic Obstructive Pulmonary Disease // PLoS One.— 2018.— Vol. 13 (1).— P. e0190628. doi:10.1371/journal.pone.0190628.eCollection 2018.
32. Pérez-Rial S., Del Puerto-Nevado L., Girón-Martínez A. et al. Liver growth factor treatment reverses emphysema previously established in a cigarette smoke exposure mouse model // Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.— 2014.— Vol. 307 (9).— P. L718—26. doi:10.1152/ajplung.00293.2013.
33. Pirabbasi E., Najafiyan M., Cheraghi M. et al. What are the antioxidant status predictors' factors among male chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients? // Glob. J. Health Sci.— 2012.— Vol. 5 (1).— P. 70—78. doi:10.5539 / gjhs.v5n1p70.
34. Prieto L., Palop J., Llusar R. et al. Effects of cigarette smoke on methacholine — and AMP — induced air trapping in asthmatics // J. Asthma.— 2015.— Vol. 52 (1).— P. 26—33. doi:10.3109/02770903. 2014.944981.
35. Rodríguez — Rodríguez E., Ortega R.M., Andrés P. et al. Antioxidant status in a group of institutionalised elderly people with chronic obstructive pulmonary disease // Br. J. Nutr.— 2016.— Vol. 115 (10).— P. 1740—1747. doi:10.1017/S000711451 6000878.
36. Tavilani H., Nadi E., Karimi J., Goodarzi M.T. Oxidative stress in COPD patients, smokers, and non — smokers // Respir. Care.— 2012.— Vol. 57 (12).— P. 2090—2094. doi:10.4187/respcare.01809.
37. Thomson N.C. Targeting oxidant — dependent mechanisms for the treatment of respiratory diseases and their comorbiditie // Curr. Opin. Pharmacol.— 2017.— Vol. 40.— P. 1—8. doi:10.1016/j.coph. 2017.11.013.
38. Troost F.J., Saris W.H., Haenen G.R. et al. New method to study oxidative damage and antioxidants in the human small bowel: Effects of iron application. // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.— 2003.— Vol. 285.— P. G354—359.
39. Vanella L., Li Volti G., Distefano A. et al. A new antioxidant formulation reduces the apoptotic and damaging effect of cigarette smoke extract on human bronchial epithelial cells // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.— 2017.— Vol. 21 (23).— P. 5478—5484. doi:10.26355/eurrev_201712_13938.
40. Wei J., Zhao H., Fan G., Li J. Bilirubin treatment suppresses pulmonary inflammation in a rat model of smoke — induced emphysema // Biochem. Biophys. Res. Commun.— 2015.— Vol. 465 (2).— P. 180—187. doi:10.1016/j.bbrc.2015. 07.133.
41. Zhang J.Q., Zhang J.Q., Fang L.Z. et al. Effect of oral N-acetylcysteine on COPD patients with microsatellite polymorphism in the heme oxygenase — 1 gene promoter // Drug. Des. Devel. Ther.— 2015.— Vol. 9.— P. 6379—6387. doi:10.2147/DDDT. S91823.
42. Zhao Q.J., Liu X.J., Zeng X.L., Bao H.R. Effect of PM2.5 on the level of nuclear factor erythroid — 2 related factor 2 in chronic obstructive pulmonary disease mice and its relationship with oxidative stress] // Zhonghua Yi Xue Za Zhi.— 2016.— Vol. 96 (28).— P. 2241—2245. doi:10.3760/cma.j.issn.0376-2491. 2016.28.009.

О.О. Крахмалова, Л.М. Самохіна, Ю.Є. Харченко
ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», Харків

Антиоксидантна активність у пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень та ішемічною хворобою серця

Вивчено нові дані про роль антиоксидантної системи в механізмах патогенезу хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) і в поєднанні з ішемічною хворобою серця (ІХС). Визначено ефективний мікрометод оцінки загальної антиоксидантної активності в плазмі крові людини. Зауважено неоднозначний характер змін системи оксиданти/антиоксиданти при ХОЗЛ, а також на тлі впливу сигаретного диму. Показано, що при загостренні кардіореспіраторної патології реакції вільнорадикального окислення посилюються, але з віком спостерігається неспецифічність змін. Наведено дані про ефективність різних препаратів антиоксидантної дії в лікуванні ХОЗЛ і в поєднанні з ІХС. Окреслено перспективи розвитку досліджень в індивідуальному підборі лікарських засобів.

Ключові слова: система оксиданти/антиоксиданти, загальна антиоксидантна активність, сигаретний дим, хронічне обструктивне захворювання легень, ішемічна хвороба серця, препарати антиоксидантної дії.

O.O. Krakhmalova, L.M. Samokhina, Yu. E. Kharchenko
SI «National Institute of Therapy named after L.T. Mala of the NAMS of Ukraine», Kharkiv

The antioxidant activity in patients with chronic obstructive pulmonary disease and ischemic heart disease

New data on the role of the antioxidant system in the mechanisms of the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and in combination with coronary heart disease (CHD) have been studied. An effective micromethod for the assessment of total antioxidant activity in human blood plasma has been defined. The ambiguous nature of the oxidant/antioxidant system changes in COPD as well as effects of tobacco smoke have been outlined. It has been shown that at the cardiorespiratory pathology aggravation, the free radical oxidation reactions enhance, but with aging, the nonspecific changes are observed. Information on the effectiveness of various antioxidant drugs in the treatment of COPD and in combination with CHD is given. Prospects for the development of research in the individual selection of medications are outlined.

Key words: oxidant/antioxidant system, general antioxidant activity, tobacco smoke, chronic obstructive pulmonary disease, ischemic heart disease, antioxidant medications.

УДК 616.127-005.8-092:612.112.3

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

Ингибитор фактора миграции макрофагов при остром инфаркте миокарда

Ингибитор фактора миграции макрофагов (МИФ) — плейотропный провоспалительный цитокин, участвующий в развитии многих острых и хронических воспалительных заболеваний, в том числе сердечно-сосудистых. Выявлена тесная связь между МИФ и острым инфарктом миокарда (ОИМ). В то же время неизвестно, до какой степени ранние циркулирующие уровни МИФ коррелируют с началом и степенью инфаркта миокарда. В обзоре представлен анализ данных последних клинических и экспериментальных исследований о роли МИФ в патогенетических механизмах ОИМ.

Ключевые слова:
ингибитор фактора миграции макрофагов, острый инфаркт миокарда, сердечно-сосудистые заболевания.

Н.П. Копица, Т.Е. Стороженко

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

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Копиця Микола Павлович

д. мед. н., зав. відділу профілактики і лікування невідкладних станів

61039, м. Харків, просп. Л. Малої, 2А
Тел. (095) 314-44-04
E-mail: n_kopitsa@ukr.net

Стаття надійшла до редакції
30 серпня 2018 р.

Одним из перспективных научных направлений в кардиологии является изучение ингибитора фактора миграции макрофагов (МИФ), который представляет собой плейотропный провоспалительный цитокин. Он обладает рядом уникальных биологических действий, в том числе отвечает за метаболическое регулирование и модуляцию воспалительных реакций, являясь медиатором многих острых и хронических воспалительных заболеваний. МИФ играет важную роль в формировании сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), которые остаются лидирующей причиной инвалидизации и смертности во всем мире [12, 33]. Предыдущие исследования показали тесную связь между МИФ и ОИМ [3, 4, 9, 32]. Долгосрочная смертность и заболеваемость после острого инфаркта миокарда (ОИМ) во многом определяются размером инфаркта и степенью дисфункции левого желудочка. Улучшение ранней диагностики ОИМ является одной из основных задач современной кардиологии. Ведутся дискуссии о том, до какой степени ранние циркулирующие уровни МИФ коррелируют с началом и степенью некроза миокарда. Данный цитокин был идентифицирован как мощный кардиозащитный фактор, поэтому является терапевтической мишенью.

Структура и рецепторы МИФ, биологические действия

МИФ выявлен в 1966 г. как один из первых провоспалительных цитокинов, продуцируемый активированными Т-лимфоцитами [5]. В дальнейшем удалось определить, что МИФ может экспрессироваться макрофагами, моноцитами, тучными, дендритными, эндотелиальными и мезенхимальными клетками, включая кардиомиоциты. Он содержится в предварительно сформированных внутриклеточных пулах и быстро высвобождается в ответ на различные клеточные стрессоры, такие как гипоксия или инфекционный фактор [8, 27]. Это отличает МИФ от большинства провоспалительных цитокинов, которые индуцируются и синтезируются *de novo*. Крупнейшим резервуаром МИФ являются эритроциты [7]. Концентрацию МИФ определяли с помощью

иммуноферментного анализа (ELISA) из образцов свежевыделенной плазмы, тромбоцитов, лейкоцитов и эритроцитов у здоровых людей. Анализ показал, что содержание данного цитокина в эритроцитах составляет 25 мкг на миллилитр цельной крови, более 99 % от общего МИФ.

Ген МИФ человека расположен на хромосоме 22q11.2 и имеет длину приблизительно 800 нуклеотидов. Он обладает уникальной молекулярной структурой, состоит из трех экзонов и двух интронов и кодирует белок из 115 аминокислот (12,5 кДа). Результаты, представленные в исследованиях G. Grieb и соавт. (2014), Georgios Pantouris и соавт. (2018) [10, 13], показывают, что МИФ имеет прямую хемокиноподобную функцию, благодаря чему происходит мобилизация и аккумуляция фагоцитирующих клеток в очаге воспаления. На молекулярном уровне эти действия основаны на нековалентном взаимодействии с рецепторами CD74, CD44, CXCR2, CXCR4 [18, 20]. МИФ влияет на выживаемость клеток, клеточный цикл, пролиферацию и дифференциацию путем активизации путей PI3K/Akt/mTOR и 5'-аденозинмонофосфат-активированной протеинкиназы (АМФК) через комплекс CD74/CD44 [2].

Роль МИФ в атерогенезе

В последнее десятилетие была продемонстрирована роль МИФ в развитии атеросклероза — хронического воспалительного заболевания артериальной стенки. При атеросклерозе экспрессия МИФ эндотелиальными и гладкомышечными клетками, моноцитами и Т-клетками положительно коррелирует с прогрессированием данного заболевания [6, 26]. Участие МИФ в атерогенезе также подтверждено в экспериментах, проводимых на мышах, где сниженное содержание МИФ привело к уменьшению осаждения липидов и размера атеросклеротического поражения [23]. Выявлена связь МИФ с дестабилизацией атеросклеротических бляшек [14, 21]. У больных с высокими цифрами АД и гиперлипидемией, которые ранее не обследовались и не лечились, плазменный МИФ коррелировал с эндотелиальной дисфункцией [34]. Отмечалась отрицательная взаимосвязь между уровнями оксид азота (NO) и эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) в сыворотке крови с концентрацией МИФ в плазме. У пациентов, подвергшихся аортокоронарному шунтированию (АКШ), определялись высокие уровни МИФ, которые зависели от степени выраженности коронарного атеросклероза [11]. МИФ способен повышать антиоксидантную способность у пациентов во время АКШ [28, 29].

Факторы, влияющие на циркулирующие уровни МИФ

Отмечается широкая вариабельность МИФ [15] как у больных пациентов, так и в контрольных группах. Концентрация данного хемокина у здоровых людей колеблется в диапазоне от 0,56 до 95,6 нг/мл, что соответствует разнице в 170 раз. Такие факторы, как несвоевременная обработка образцов крови, лечение антикоагулянтами, использование сыворотки вместо плазмы, могут привести к более высоким уровням цитокина. Применение разных методов анализа и наборов ELISA также может стать причиной расхождения показателей.

Исследования, проведенные в начале 2000-х годов, выявили повышение уровня МИФ в течение 6 ч после появления первых симптомов у небольшого числа пациентов с ОИМ [1]. В дальнейшем обнаружено максимальную концентрацию плазменного МИФ в 1 сут после ИМ, которая сохранялась в течение 2 нед и вернулась к исходному состоянию через 21 день [30]. Данное наблюдение впервые показало двухфазный ответ МИФ при ишемии миокарда.

Участие МИФ в патогенетических механизмах ОИМ

M. Takahashi и соавт. (2002), Yu Cheuk-Man и соавт. (2003) впервые продемонстрировали, что МИФ участвует в патогенетических механизмах ОИМ. В здоровом сердце отмечалась слабая экспрессия МИФ миоцитами. При ОИМ в течение нескольких часов повышался МИФ мРНК в миоцитах, предшествуя инфильтрации макрофагов в инфарктной зоне в 1-й день. Увеличение уровня МИФ в сыворотке крови после ОИМ за счет высвобождения из цитоплазматического белка миоцитов говорит о том, что данный цитокин может быстро выделяться из поврежденных клеток. Ранняя и быстрая регуляция и секреция МИФ миоцитами в инфарктной зоне с последующим активным воспалительным ответом, включая обильное накопление и активацию макрофагов, показала, что МИФ участвует в повреждении миокарда за счет увеличения воспаления. С другой стороны, уровни цитоплазматического белка МИФ и мРНК в непораженной области миокарда сохранялись повышенными в начале ОИМ. Можно предположить, что МИФ околоинфарктной зоны дополнительно усиливает воспалительный ответ в зоне инфаркта, увеличивая степень повреждения миоцитов.

В исследованиях D.A. White и соавт. (2013) также выявлено, что ОИМ приводит к быстрому высвобождению МИФ из миокарда в кровоток, в дальнейшем МИФ способствует воспалитель-

ной инфильтрации миокарда. Раннее увеличение циркулирующего МИФ после ОИМ происходит от ишемизированного миокарда. Об этом свидетельствует повышение уровня МИФ в плазме в течение 3 ч после ИМ, а также соответствующее значительное снижение его содержания в зоне инфаркта. После высвобождения МИФ стимулирует продукцию воспалительных медиаторов. Подобный механизм может способствовать развитию хронического воспаления. Лейкоцитарный МИФ усиливает воспалительные реакции после ОИМ, тогда как сердечный МИФ влияет на ранний, но не конечный процесс заживления [4].

АМФК регулирует пути генерирования и потребления энергии, защищает сердце от ишемического повреждения и апоптоза. МИФ высвобождается в ишемизированном сердце, где он стимулирует активацию АМФК через CD74, способствует поглощению глюкозы и защищает сердце при повреждении. Таким образом, МИФ модулирует активацию кардиозащитного пути АМФК во время ишемии, функционально связывая воспаление и обмен веществ в сердце [16, 19, 31]. Реперфузионное повреждение частично опосредуется активацией c-Jun N-концевой киназы (JNK). Эндогенный МИФ ингибирует активацию JNK во время реперфузии и защищает сердце от травм [25]. Первые доказательства *in vivo* в поддержку кардиозащитной роли МИФ в постишемизированном сердце путем снижения окислительного стресса представлены K. Koga и соавт. (2013), J. Pohl и соавт. (2016) [17, 24].

Таким образом, МИФ быстро высвобождается из миокарда, подвергшегося короткому периоду ишемии, и усиливает поглощение глюкозы посредством активации АМФК, ингибирует JNK и ослабляет окислительный стресс, уменьшая размер инфаркта и сохраняя сердечную функцию.

Перспективы использования МИФ в диагностике и прогнозировании течения ОИМ

Появляются новые данные о том, что МИФ играет ключевую роль в развитии ОИМ. Ранняя реперфузия миокарда способствует улучшению прогноза заболевания. Диагностика и своевременное лечение острого коронарного синдрома (ОКС) возможны благодаря использованию плазменных биомаркеров, таких как креатинфосфокиназа (СК), СК-МВ, миоглобин, тропонины (TnI, TnT). Наиболее чувствительным для ОИМ на сегодня остается сердечный Tn. Однако основным недостатком данных биомаркеров является то, что их уровень в плазме повышается в среднем только через 6—12 ч после начала ангинозной боли у пациентов с ОКС. В последние годы были разработаны высокочувствительные тропонины (hsTn), которые обеспечивают повышенную чувствительность и более раннюю диагностику, но за счет снижения специфичности. Кроме того, Tn и другие биомаркеры высвобождаются некротическим миокардом, поэтому они не могут быть использованы для определения ишемии миокарда в ранние сроки. Выявление специфических маркеров ишемии миокарда в ранней стадии остается актуальной задачей. Имеются данные о том, что МИФ может быть использован как предиктор развития ОИМ (рис. 1).

Австралийские и китайские ученые установили, что концентрация МИФ в плазме повышается у значительной части пациентов с ОИМ, его уровни предсказывают окончательный размер инфаркта и степень ремоделирования сердца [9, 32]. Концентрация МИФ в плазме увеличивалась в 2,5 раза у мышей ($n = 19$) в течение 15 и 60 мин после окклюзии коронарной артерии (ОКА) по сравнению с контрольной группой ($n = 6$; $p < 0,05$). Тогда как содержание МИФ в миокарде с ишемией уменьшалось на 50 %. Таким образом, экспрессия МИФ в кровоток происходит из зоны ишемии миокарда. Уровни TnI в плазме повысились незначительно через 15 мин и заметно через 60 мин после ИМ (рис. 2).

Уровни данного цитокина в плазме положительно коррелировали с размером ишемии и ИМ ($n = 19$). TnI в плазме не отражал размер ишемии и ИМ (рис. 3).

Группа пациентов в Пекине включала 332 больных с ОИМ, которым осуществлялся забор крови в течение 6 ч после появления ангинозной боли, но до начала реперфузии миокарда, 38 здоровых добровольцев и 26 пациентов со стабильной стенокардией. Когорта пациентов в Мельбурне состояла из 42 больных с ОИМ, у которых первичный забор крови выполнен до реперфузии миокарда, затем каждые 6 ч в течение 48 ч, 9 пациентов со стабильной стенокардией, контрольная группа включала 50 человек.

Уровни МИФ в плазме, определенные в среднем на 216-й минуте (когорта Пекина) и 211-й минуте (когорта Мельбурна) от момента появления симптомов, были увеличены у 68—71 % пациентов с ОИМ и выше остальных сердечных биомаркеров (19—50 %), за исключением hsTnI (75 %).

У пациентов с ОИМ уровни МИФ коррелировали положительно с размерами ишемии и инфаркта, камеры левого желудочка (ЛЖ), отрицательно с фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), которые измерялись на 3-й день и через 3 мес. Остальные сердечные биомаркеры не отражали степень ремоделирования сердца и окончательный объем поражения миокарда (рис. 4).

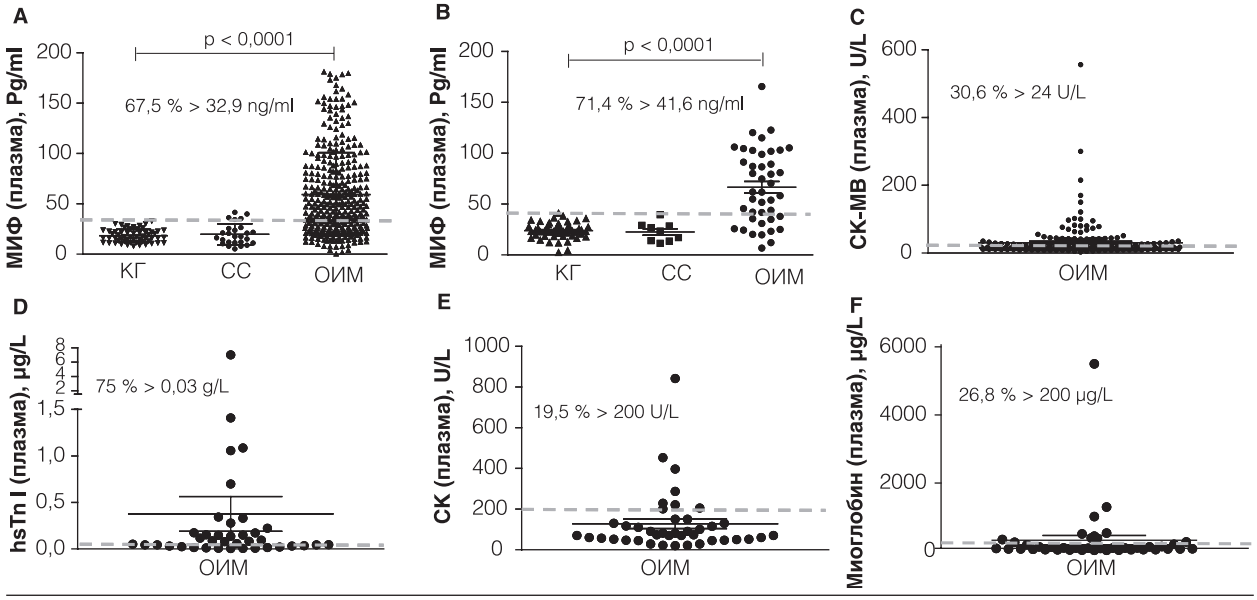

Рис. 1. Распределение плазменного МИФ и других биомаркеров у пациентов с ОИМ

A, C — группа в Пекине; B, D, E, F — группа в Мельбурне; КГ — контрольная группа; СС — стабильная стенокардия; ОИМ — острый инфаркт миокарда (адаптировано по William Chan и соавт., 2013).

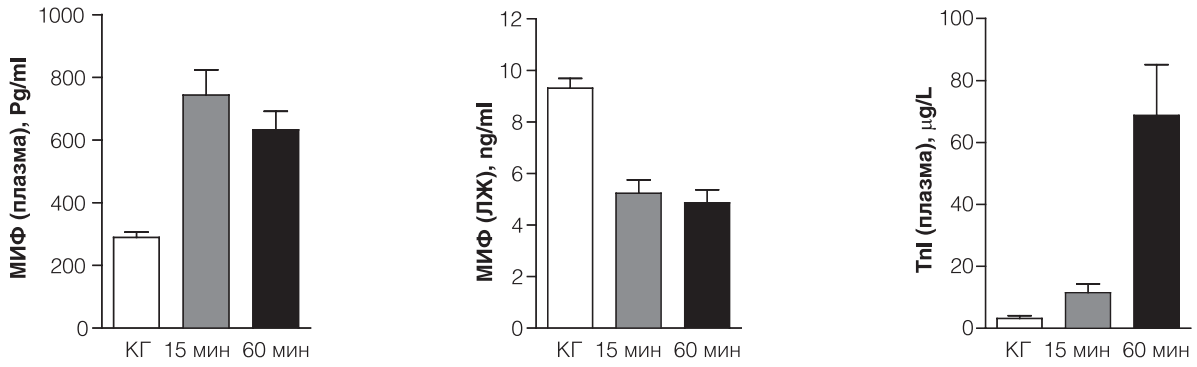

Рис. 2. Изменение уровней МИФ и TnI в плазме и миокарде на 15-й и 60-й минутах после ОКА

КГ — контрольная группа (адаптировано по William Chan и соавт., 2013).

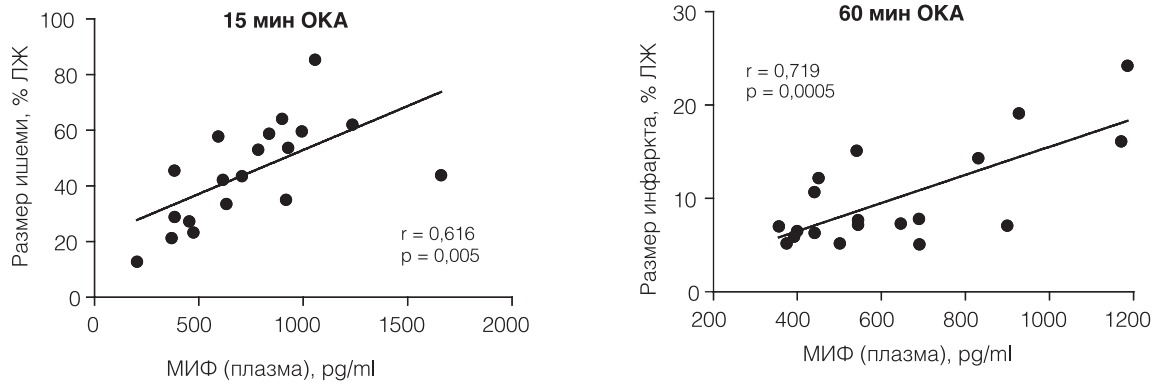

Рис. 3 . Корреляция уровней МИФ в плазме с размером ишемии и ИМ на 15-й и 60-й минутах после ОКА (адаптировано по William Chan и соавт., 2013)

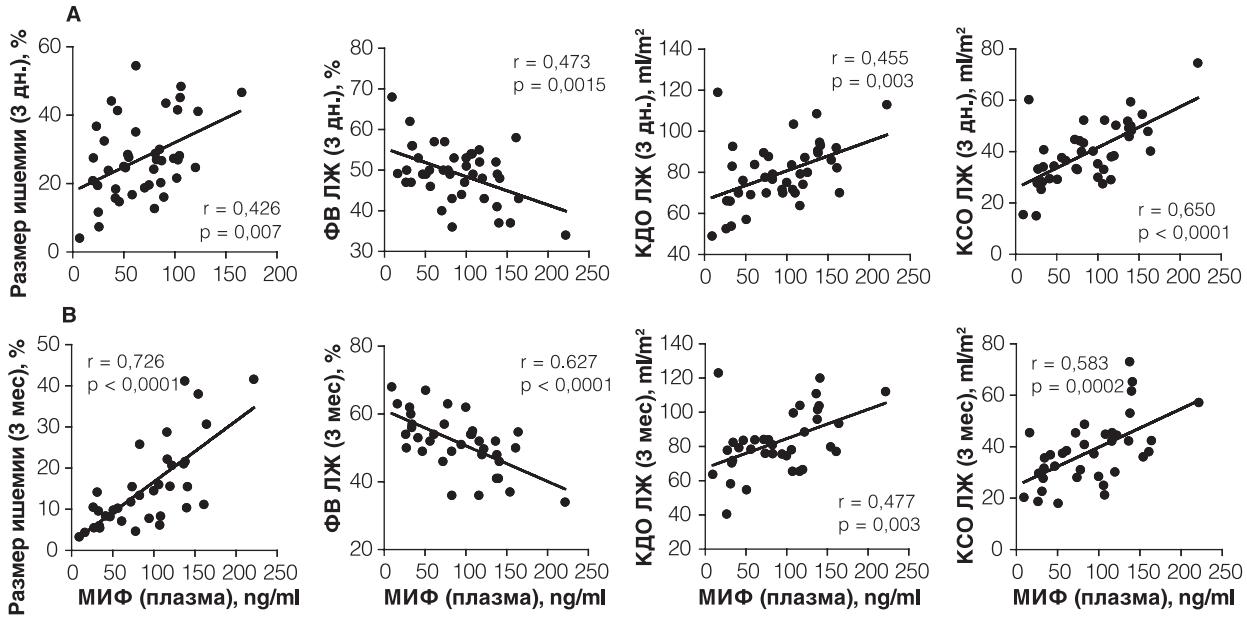

Рис. 4. Корреляция уровней МИФ в плазме с размерами ишемии и инфаркта (магнитно-резонансная томография сердца), конечно-диастолическим и конечно-систолическим объемами ЛЖ (КДО ЛЖ, КСО ЛЖ), фракцией выброса ЛЖ (ФВ ЛЖ), на 3-й день (3 дн.) и через 3 мес после ОИМ.
Данные из когорты Мельбурна (адаптировано по William Chan и соавт., 2013).

Применение плазменных биомаркеров — золотой стандарт в диагностике ОКС. Долгосрочная смертность и заболеваемость после ИМ во многом определяются размером инфаркта и степенью дисфункции ЛЖ. С учетом полученных данных необходимо рассмотреть следующие ключевые вопросы в будущих исследованиях. Во-первых, требуются дополнительные исследования для изучения уровней МИФ при диагностике и оценке ОИМ, а также прогнозов у данных пациентов. Результаты этих исследований могут определить МИФ как новый сердечный биомаркер. Во-вторых, следует изучить вопрос о том, могут ли уровни плазменного МИФ после ИМ отражать степень локального воспаления. В-третьих, необходимы клинические исследования для подтверждения потенциального терапевтического использования МИФ как кардиопротектора.

Конфликта интересов нет. Участие авторов: *концепция и дизайн, редактирование статьи — Н.П. Копица; сбор и обработка материала, написание и редактирование статьи — Т.Е. Стороженко.*

Список литературы

1. Cheuk-Man Yu, Kevin Wing-Hon Lai, Yong-Xiong Chen. Expression of Macrophage Migration Inhibitory Factor in Acute Ischemic Myocardial Injury. The Journal of Histochemistry & Cytochemistry.— 2003.— Vol. 51 (5).— P. 625—631. doi:10.1177/002215540305100508.
2. Cui J., Zhang F., Wang Y. et al. Macrophage migration inhibitory factor promotes cardiac stem cell proliferation and endothelial differentiation through the activation of the PI3K / Akt / mTOR and AMPK pathways. Int. J. Molecular Med.— 2016.— Vol. 37 (5).— P. 1299—1309. doi: 10.3892/ijmm.2016.2542.
3. David A. White, Fang L., Chan W. et al. Pro-Inflammatory Action of MIF in Acute Myocardial Infarction via Activation of Peripheral Blood Mononuclear Cells. PLoS ONE — 2013.— Vol. 8 (10). doi: 10.1371/journal.pone.0076206.
4. David A. White, Yidan Sum, Peter Kanellakis et al. Differential roles of cardiac and leukocyte derived macrophage migration inhibitory factor in inflammatory responses and cardiac remodelling post myocardial infarction. Journal of Molecular and Cellular Cardiology.— 2014.— Vol. 69.— P. 32—42. doi: 10.1016/j.yjmcc.2014.01.015.
5. David J.R. Delayed hypersensitivity in vitro: its mediation by cell-free substances formed by lymphoid cell-antigen interaction. Proc. Natl. Acad. Sci. USA.— 1966.— Vol. 56 (1).— P. 72—77.
6. Di Serafino L., Bartunek J., Heyndrickx G. et al. Macrophage migration inhibitory factor (MIF) is associated with degree of collateralization in patients with totally occluded coronary arteries. Int. J. Cardiol.— 2018.— Vol. 262.— P. 14—19. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.03.094.
7. Elisabeth Karsten, Cameron J. Hill, Benjamin R. Herbert. Red blood cells: The primary reservoir of macrophage migration inhibitory factor in whole blood. Cytokine.— 2018.— Vol. 102.— P. 34—40. doi: 10.1016/j.cyto.2017.12.005.
8. Fenling Fan, Anthony Michael Dart. GW26-e1326 Exercise induced myocardial but not peripheral muscle ischemia is associated with rise in plasma macrophage migration inhibitory factor (MIF). J. Am. Coll. Cardiol.— 2015.— Vol. 66 (16).— P. 131—132. doi: https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.06.507.
9. Fenling Fan, Lu Fang, Xiao-Lei Moore et al. Plasma macrophage migration inhibitor factor is elevated in response to myocardial ischemia. J. Am. Heart Association.— 2016.— Vol. 5 (7). doi: 10.1161/JAHA.115.003128.
10. Georgios Pantouris, Junming Ho, Dilip Shah et al. Nanosecond Dynamics Regulate the MIF Induced Activity of CD74. Angewandte Chemie.— 2018.— Vol. 57 (24).— P. 7116—7119. doi: 10.1002/anie.201803191.
11. Gong Z., Xing S., Zheng F., Xing Q. Increased expression of macrophage migration inhibitory factor in aorta of patients with coronary atherosclerosis. J. Cardiovasc. Surg.— 2015.— Vol. 56 (4).— P. 631—637.
12. Gregory A. Roth, Catherine Johnson, Amanuel Abajobir, Foad Abd-Allah. Global, Regional, and National Burden of Cardiovascular Diseases for 10 Causes, 1990 to 2015. J. Am. Coll.

Cardiol.— 2017.— Vol. 70 (1).— P. 1—25. doi: 10.1016/j.jacc.2017.04.052.
13. Grieb G., Kim B.-S., Simons D., Bernhagen J., Pallua N. MIF and CD74-Suitability as clinical biomarkers. Mini-reviews in medicinal chemistry.— 2014.— Vol. 14 (14).— P. 1125—1131. doi: 10.2174/1389557515 666150203143317.
14. Hao Y., Yi SL., Zhong J.Q. Serum macrophage migration inhibitory factor levels are associated with angiographically complex coronary lesions in patients with coronary artery disease. Genet Test Mol Biomarkers.— 2015.— Vol. 19 (10).— P. 556—560. doi: 10.1089/gtmb.2015.0113.
15. Julia Sobierajski, Ulrike B. Hendgen-Cotta, Peter Luedike et al. Assessment of macrophage migration inhibitory factor in humans: protocol for accurate and reproducible levels. Free Radical Biology and Medicine — 2013.— Vol. 63.— P. 236—242. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2013.05.018.
16. Kambara T., Shibata R., Ohashi K. et al. C1q/Tumor Necrosis Factor-Related Protein 9 Protects against Acute Myocardial Injury through an Adiponectin Receptor I-AMPK-Dependent Mechanism. Mol. Cell. Biol.— 2015.— Vol. 35 (12).— P. 2173—2185. doi: 10.1128/MCB.01518-14.
17. Koga K., Kenessey A., Ojamaa K. Macrophage migration inhibitory factor antagonizes pressure overload-induced cardiac hypertrophy. Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.— 2013.— Vol. 304 (2).— P. 282—293. doi: 10.1152/ajpheart.00595.2012.
18. Liehn E.A., Kanzler I., Konschalla S. et al. Compartmentalized protective and detrimental effects of endogenous macrophage migration-inhibitory factor mediated by CXCR2 in a mouse model of myocardial ischemia/reperfusion. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.— 2013 — Vol. 33 (9).— P. 2180—2186. doi: 10.1161/ATVBAHA.113.301633.
19. Lu-yuan Tao, Ming-yuan Huang, Saroj-Thapa et al. Effects of macrophage migration inhibitory factor on cardiac reperfusion injury in mice with depression induced by constant-darkness. Journal of Affective Disorders.— 2018.— Vol. 229.— P. 403—409. doi: https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.12.039.
20. Meza-Romero R., Benedek G., Leng L., Bucala R., Vandenbark AA. Predicted structure of MIF/CD74 and RTL1000/CD74 complexes. Metab. Brain. Dis.— 2016.— Vol. 31 (2).— P. 249—255. doi: 10.1007/s11011-016-9798-x.
21. Muller II., Muller KA., Karathanos A. et al. Impact of counterbalance between macrophage migration inhibitory factor and its inhibitor Gremlin-1 in patients with coronary artery disease. Atherosclerosis.— 2014.— Vol. 237 (2).— P. 426—432. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.09.010.
22. Nalin H. Dayawansa, Xiao-Ming Gao, David A. White et al. Role of MIF in myocardial ischaemia and infarction: insight from recent clinical and experimental findings. Clin. Sci.— 2014.— Vol. 127 (3).— P. 149—161. doi: 10.1042/CS20130828.
23. Pan JH., Sukhova GK., Yang JT. et al. Macrophage migration inhibitory factor deficiency impairs atherosclerosis in low-density lipoprotein receptor-deficient mice. Circulation.— 2004.— Vol. 109 (25).— P. 3149—3153. doi: 10.1161/01.CIR.0000134704.84454.D2.
24. Pohl J., Hendgen-Cotta UB., Rammos C. et al. Targeted intracellular accumulation of macrophage migration inhibitory factor in the reperfused heart mediates cardioprotection. Thromb. Haemost.— 2016.— Vol. 115 (1).— P. 200—212. doi: 10.1160/TH15-05-0436.
25. Qi D., Hu X., Wu X. et al. Cardiac macrophage migration inhibitory factor inhibits JNK pathway activation and injury during ischemia/reperfusion. J Clin Invest.— 2009.— Vol. 119 (12). — P. 3807—3816. doi: 10.1172/JCI39738.
26. Seppo Ylä-Herttuala, Jacob Fog Bentzon, Mat Daemen, Erling Falk et al. Stabilization of atherosclerotic plaques: an update. European Heart Journal.— 2013.— Vol. 34 (42).— P. 3251—3258. doi: 10.1093/eurheartj/eht301.
27. Simons D., Grieb G., Hristov M. et al. Hypoxia-induced endothelial secretion of macrophage migration inhibitory factor and role in endothelial progenitor cell recruitment. J. Cell. Mol. Med.— 2011.— Vol. 15 (3).— P. 668—678. doi: 10.1111/j.1582-4934. 2010.01041.x.
28. Stoppe C., Rex S., Goetzenich A. et al. Interaction of MIF Family Proteins in Myocardial Ischemia/Reperfusion Damage and Their Influence on Clinical Outcome of Cardiac Surgery Patients. Antioxid. Redox Signal.— 2015.— Vol. 23 (11).— P. 865—879. doi: 10.1089/ars.2014.6243.
29. Stoppe C., Werker T., Rossaint R., Dollo F. et al. What is the significance of perioperative release of macrophage migration inhibitory factor in cardiac surgery?. Antioxid. Redox Signal.— 2013.— Vol. 19 (3).— P. 231—239. doi: 10.1089/ars.2012.5015.
30. Takahashi M., Nishihira J., Katsuki T. et al. Elevation of plasma levels of macrophage migration inhibitory factor in patients with acute myocardial infarction. Am. J. Cardiol.— 2002.— Vol. 89 (2).— P. 248—249. doi: https://doi.org/10.1016/S0002-9149(01)02251-2.
31. Wang J., Tong C., Yan X. et al. Limiting cardiac ischemic injury by pharmacological augmentation of macrophage migration inhibitory factor-AMP-activated protein kinase signal transduction. Circulation.— 2013.— Vol. 128 (3) — P. 225—236. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000862.
32. William Chan, David A. White et al. Macrophage Migration Inhibitory Factor for the Early Prediction of Infarct Size. J. Am. Heart Association.— 2013.— Vol. 2 (5). doi: 10.1161/JAHA.113.000226.
33. WHO. The top 10 causes of death. Fact sheet. 12 January 2017. http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death.
34. Zhou B., Ren C., Zu L. et al. Elevated plasma migration inhibitory factor in hypertension-hyperlipidemia patients correlates with impaired endothelial function. Medicine (United States).— 2016.— Vol. 95 (43). doi: 10.1097/MD.0000000000005207.

М.П. Копиця, Т.Є. Стороженко
ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», Харків

Інгібітор фактора міграції макрофагів при гострому інфаркті міокарда

Інгібітор фактора міграції макрофагів (МІФ) — плейотропний прозапальний цитокін, який бере участь у розвитку багатьох гострих та хронічних запальних захворювань, в тому числі серцево-судинних. Виявлено тісний зв'язок між МІФ і гострим інфарктом міокарда (ГІМ). Водночас невідомо, якою мірою ранні циркулюючі рівні МІФ корелюють з початком і ступенем інфаркту міокарда. В огляді представлено аналіз даних останніх клінічних та експериментальних досліджень щодо ролі МІФ у патогенетичних механізмах ГІМ.

Ключові слова: інгібітор фактора міграції макрофагів, гострий інфаркт міокарда, серцево-судинні захворювання.

M.P. Kopytsya, T.Y. Storozhenko
SI «National Institute of Therapy named after L.T. Mala of the NAMS of Ukraine», Kharkiv

Macrophage migration inhibitory factor and acute myocardial infarction

Macrophage migration inhibitory factor (MIF) is a pleiotropic proinflammatory cytokine involved in the development of many acute and chronic inflammatory diseases, including cardiovascular diseases. A link between MIF and acute myocardial infarction (AMI) has been established. At the same time, iyis still unknown how early circulating levels of MIF correlate with the onset and size of myocardial infarction. The review provides an analysis of data from recent clinical and experimental researches on the significance of MIF in the pathogenesis of AMI.

Key words: macrophage migration inhibitory factor, acute myocardial infarction, cardiovascular diseases.

УДК 616.1:615:547.587.11:615.065

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

Ацетилсаліцилова кислота в кардіологічній практиці: фокус на ентеротоксичність

О.Ю. Губська, А.І. Таран, І.О. Лавренчук, Т.С. Альянова

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

Ацетилсаліцилова кислота (АСК) є одним з найчастіше призначуваних препаратів у світі. Постійний прийом АСК має суттєві побічні ефекти, у тому числі з боку шлунково-кишкового тракту. В огляді, присвяченому ентеротоксичному впливу АСК, викладено сучасні погляди на застосування дезагрегантної терапії, а також висвітлено уявлення щодо частоти, патогенезу та підходів до лікування АСК-асоційованих ентеропатій.

Ключові слова:
ацетилсаліцилова кислота, клопідогрель, ентеропатія, ентеротоксичність, гастропатія.

Ацетилсаліцилова кислота (АСК) — один із препаратів, який найчастіше застосовують у медичній практиці у світі. У кардіології АСК призначають як для первинної профілактики серцево-судинних захворювань (ССЗ), так і для вторинної — у вигляді монотерапії або комбіновано (з клопідогрелем та варфарином). Провідні кардіологічні асоціації рекомендують використання АСК як ключового елемента антитромботичного лікування, зважаючи на значну перевагу терапевтичних ефектів АСК над можливими ризиками. Основні показання до призначення АСК у кардіологічній практиці та відмінності між рекомендаціями провідних кардіологічних асоціацій узагальнені в табл. 1.

Варто пам'ятати, що навіть застосування низьких доз АСК (від 75 до 325 мг на добу — за визначенням FDA (Управління продовольства і медикаментів, США) супроводжується досить широким спектром несприятливих впливів на шлунково-кишковий тракт (ШКТ). Це езофагопатії, гастропатії, ентеропатії, колопатії, гепатопатії [3]. Так, за даними С.М. Кушнір, в Україні частка зафіксованих побічних ефектів з боку ШКТ на тлі прийому пацієнтами кардіопрепаратів АСК різних виробників досягає 41,5 % (за частотою поступаючись лише алергійним реакціям на препарат) [2], що свідчить про серйозність існуючої проблеми.

На сьогодні аспекти негативного впливу АСК на верхні відділи ШКТ — шлунок та дванадцятипалу кишку (ДПК) — достатньо добре вивчені. Ще 2009 р. American College of Gastroenterology було розроблено чіткі рекомендації з профілактики гастродуоденальних ускладнень на тлі прийому нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), у тому числі АСК [20, 9]. Однак, як зазначено вище, побічні ефекти АСК не обмежуються виключним та найбільш вивченим токсичним впливом на шлунок та ДПК.

Доведено, що важливим фактором мінімізації побічних ефектів АСК є визначення оптимальної дози препарату. Так, у дослідженні CHARISMA аспірин з метою профілактики виникнення кардіоваскулярних подій призначався у 99,9 % випадків 15 603 пацієнтам. При цьому доза препарату відрізнялась, коливаючись від 75—81 мг до 100 мг

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Губська Олена Юріївна
д. мед. н., проф., зав. кафедри терапії, інфекційних хвороб та дерматовенерології післядипломної освіти

02175, м. Київ, вул. Харківське шосе, 121
E-mail: gubskao@gmail.com

Стаття надійшла до редакції 4 жовтня 2018 р.

Таблиця 1. Основні показання до призначення АСК у кардіологічній практиці

Назва організації, рік видання	Первинна профілактика	Вторинна профілактика
Канадська кардіологічна асоціація (Canadian Cardiovascular Society — CCS), 2011	АСК не рекомендується з метою первинної профілактики ССЗ, зважаючи на незначне зменшення вірогідності розвитку ССЗ та високу ймовірність розвитку ускладнень у вигляді кровотеч	Пацієнтам із гострим коронарним синдромом у вигляді монотерапії (клас I, рівень доказовості A). Після гострого інфаркту міокарда (ІМ) — у вигляді компонента подвійної терапії з клопідогрелем (клас I, рівень доказовості B), схема та тривалість залежить від типу ІМ та характеру проведеного лікування
Європейське товариство кардіологів (European Society of Cardiology — ESC), 2012	Показана хворим на гіпертонічну хворобу старше 50 років, із задовільним контролем артеріального тиску, за наявності ознак ураження органів-мішеней, цукрового діабету або кардіоваскулярного ризику ≥ 20 %	Пожиттєво за наявності ССЗ
Американська профілактична сервісна цільова група (The U.S. Preventive Services Task Force — USPSTF), 2015	Початкове призначення низьких доз АСК пацієнтам у віці 50—59 років та 60—69 років, які мають ≥ 10 % ризик виникнення фатальної кардіоваскулярної події, не належать до групи ризику виникнення кровотеч, мають очікувану тривалість життя ≥ 10 років та згодні приймати АСК у низьких дозах щонайменше 10 років (рівень доказовості B та відповідно C)	Аналогічна первинній профілактиці
Американська асоціація серця (The American Heart Association — AHA), 2016	Пацієнтам з групи високого ризику, для яких ризик виникнення фатальної кардіоваскулярної події ≥ 10 %, за умови переважання користі від прийому АСК над ризиками виникнення кровотечі	Пожиттєвий прийом у вигляді монотерапії або спільно з інгібітором $P2Y_{12}$
Міністерство охорони здоров'я України, 2016	Препарати АСК призначаються усім хворим для профілактики ускладнень ССЗ за відсутності протипоказань	Пацієнтам, яким було проведено перкутанне коронарне втручання, призначається подвійна антитромбоцитарна терапія, (комбінація препаратів АСК із клопідогрелем). У пацієнтів високого ризику тромботичних ускладнень після проведення стентування на тлі прийому АСК (75—100 мг) протягом 7 днів, з подальшим переходом на стандартні дози

та вище (залежно від групи дослідження). Багатофакторний вторинний аналіз показав, що прийом АСК у профілактичній дозі понад 100 мг не довів переваг у запобіганні виникнення тромботичних ускладнень, одночасно суттєво збільшуючи несприятливі побічні ефекти у вигляді шлунково-кишкових кровотеч. Таким чином, S.R. Steinhubl та співавт. (2009) зробили висновок про те, що оптимальним дозуванням АСК із точки зору ефективності та безпеки є 75—81 мг на добу, особливо для пацієнтів, які приймають АСК у комплексі з клопідогрелем [33, 35].

Хоча перші дослідження цього питання розпочалися у 80-х рр. XX ст., розуміння проблеми побічних ефектів прийому АСК на кишечник досі залишається обмеженим.

У 1986 р. I. Bjarnason та співавт. описали результати вивчення впливу НПЗП (АСК, ібупрофен, індометацин) на кишечник. Серед досліджуваних осіб також було 10 здорових добровольців, які за умовами експерименту приймали АСК. Подальше обстеження шляхом оцінки результатів поглинювального тесту EDTA (Ethylene Diamine Tetra Acetic — етилендіамін-тетраоцтова кислота) з 51Cr-міткою виявило зростання проникності стінки кишечнику не лише в осіб, які тривалий час лікувалися за допомогою НПЗП, а й у попередньо здорових осіб контрольної групи. Отримані результати дозволили припустити, що короткотривале (протягом доби) вживання АСК вже призводить до порушення бар'єрної функції кишечнику, а тривалий прийом цих препаратів спричинює хронічне запалення тонкої кишки. При цьому автори припускали, що вираженість несприятливого впливу АСК на кишечник може бути навіть більшою, аніж на шлунок та ДПК [5].

У 1993 р. I. Bjarnason, J. Hayllar та співавт. опублікували огляд наявних досліджень в системах Medline and Embase щодо вивчення побічного впливу різних НПЗП та зробили висновки, що дана група препаратів дійсно викликає ураження ШКТ дистальніше ДПК. Ураження можуть мати клінічні прояви (абдомінальний біль,

диспепсія, зміна характеру випорожнень, наявність крові у випорожненнях) або бути цілком безсимптомними, що значно збільшує ризики розвитку фатальних ускладнень. Також лікарям необхідно звертати увагу на можливість розвитку уражень товстої кишки з формуванням виразок великих розмірів, стриктур, кишкових кровотеч, ускладнень дивертикулярної хвороби з утворенням нориць та перфорацій. Окремо було продемонстровано, що на тлі прийому НПЗП (у тому числі АСК) частіше розвивались загострення та ускладнення запальних захворювань кишечнику [7].

Завдяки появі нових діагностичних можливостей (ентероскопії та неінвазивних лабораторних досліджень) вдалося по-новому оцінити частоту АСК-індукованих ентеропатій [32].

У 2009 р. H. Endo та співавт. уперше з використанням відеокапсульної ендоскопії (ВКЕ) змогли довести, що навіть короткотривале лікування (14 днів) низькими дозами АСК достовірно підвищує ризик виникнення запалення слизової оболонки тонкої кишки помірного ступеня вираженості ($p = 0,023$) [14]. Також є дані, що 7-денний прийом низьких доз АСК також призводить до уражень слизової оболонки тонкої кишки різного ступеня вираженості у 12 з 20 здорових добровольців [33].

За сучасними даними, частота розвитку НПЗП-асоційованої ентеропатії становить 53—80 % при короткотривалому (до 3 міс) прийомі навіть у попередньо здорових осіб. Оскільки кардіологічні хворі потребують пожиттєвого прийому АСК, вірогідність розвитку ентеропатії суттєво зростає (50—71 %), незважаючи на призначення низьких доз препарату [34]. Таким чином, з огляду на високу частоту призначення АСК, експертами було запропоновано окреме поняття аспірин-індукованої ентеропатії, відображення несприятливих впливів АСК на слизову оболонку тонкої кишки.

Обстеження пацієнтів (22 особи) двох медичних центрів Японії (Токіо, Йокогама), які приймали АСК не менше 3 міс низькими дозами з метою первинної/вторинної профілактики ССЗ, за допомогою ВКЕ дозволило верифікувати ураження слизової оболонки тонкої кишки у 95,5 % з них. Ентеропатія характеризувалась наявністю множинних петехій, втратою ворсинок слизової оболонки, розвитком ерозій та виразок округлої або неправильної форми. У 2 пацієнтів було виявлено виразкування тонкої кишки з формуванням стриктур. У більшості пацієнтів пошкодження слизової оболонки тонкої кишки були мультифокальними з рівномірним ураженням по всій довжині [12].

АСК є окремою та широковідомою причиною розвитку мікроскопічного ентериту — патологічного стану, який характеризується ураженням слизової оболонки тонкої кишки з розвитком мікроскопічних та субмікроскопічних змін, що призводять до мікронутрієнтного дефіциту. Вкорочення ворсинок та розвиток набряку слизової оболонки кишки передує утворенню виразок, а тому може розцінюватись як ранній прояв токсичної дії АСК [1].

Патогенез аспірин-асоційованої ентеропатії

Ключовим елементом профілактики виникнення та успішного лікування АСК-асоційованих ентеропатій є розуміння їх патогенезу. Успішному вивченню цього питання сприяв вдалий підбір тваринних моделей, на яких вивчалися локальні зміни слизової оболонки тонкої кишки. Відомо, що в щурів механізми фізіологічного функціонування слизової оболонки подібні до таких у людей, що дозволяє широко використовувати їх як модель для досліджень [29].

Основні механізми формування аспірин-асоційованого ураження тонкої кишки зображено на рисунку.

Як видно на рисунку, несприятливі ефекти АСК формуються як безпосередньо під час ініціального потрапляння препарату в тонку кишку та контакту із слизовою оболонкою, так і опосередковано — за рахунок ентерогепатичної циркуляції метаболітів у проксимальній частині кишки разом із жовчю після їх абсорбції у дистальній частині кишки та подальшого глюкуронування в печінці [37].

Як відомо, АСК належить до неселективних, незворотніх інгібіторів циклооксигенази (ЦОГ). За даними L. Maiden та співавт. (2007), вираженість побічних ефектів АСК на ШКТ не відрізнялась при використанні неселективних інгібіторів ЦОГ та селективних інгібіторів ЦОГ-2 ($p > 0,05$), що свідчить про визначальну роль ЦОГ-2 у формуванні аспірин-асоційованого ураження тонкої кишки [23]. Так, ЦОГ-2 відіграє значну роль у процесі репарації виразкових дефектів ШКТ через вплив на простагландини. Інгібування ЦОГ-2 призводить до зниження секреції простагландинів та, відповідно, гальмування репаративних процесів у слизовій оболонці тонкої кишки [30], що стає додатковим патогенетичним фактором ураження кишечнику.

Іншим механізмом, який спричиняє інгібування ЦОГ, є порушення процесів репарації через несприятливий вплив на ангіогенез та гальмівний вплив на агрегацію тромбоцитів. Інгібуван-

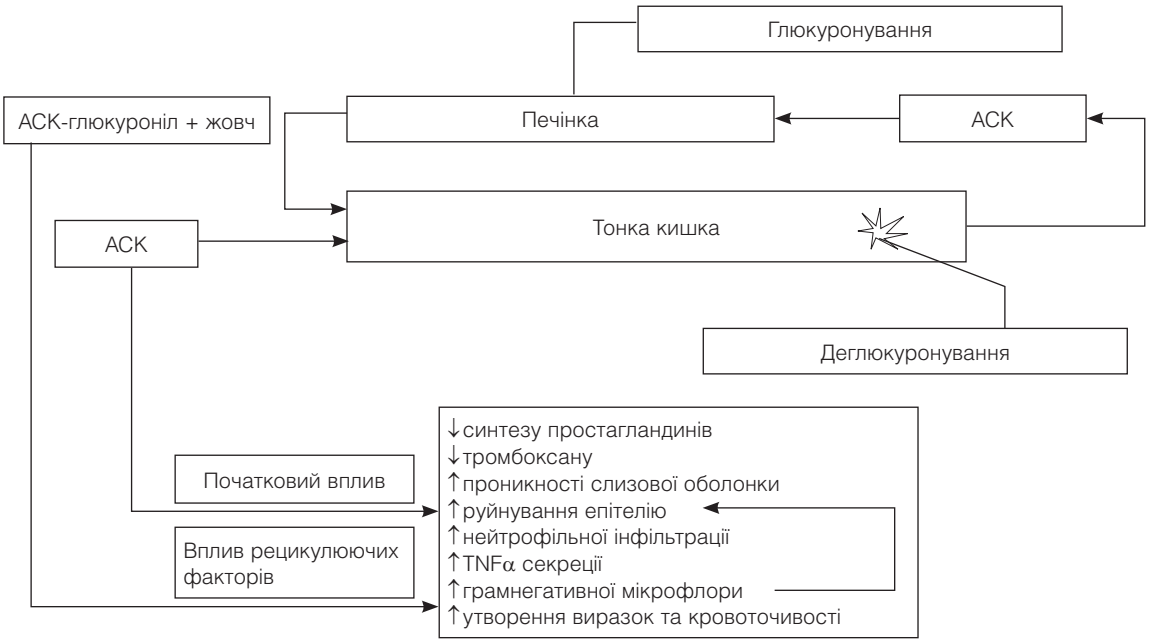

Рисунок. Узагальнююча схема механізмів формування аспірин-асоційованого ураження тонкої кишки (за John L. Wallace, 2013)

ня синтезу тромбоксану тромбоцитами додатково посилює ризик розвитку кровотеч. Тож стає зрозумілим, чому інгібування ЦОГ спричинює розвиток аспірин-асоційованої ентеропатії. Однак також очевидно, що існують й інші фактори патогенезу.

Одним з них, окрім інгібування ЦОГ, може бути пошкодження мітохондрій. Дійсно, препарати групи НПЗП призводять до порушення окислювального фосфорилювання в клітинах уже через 1 год після їх прийому. Цей вплив може пояснювати окремі аспекти негативного впливу на епітеліоцити тонкої кишки та постає окремою причиною підвищення проникності стінки тонкої кишки [37]. Варто зазначити, що парентеральне введення АСК також призводило до порушення окислювального фосфорилювання та вповільнення транспорту електронів, що свідчить про те, що спосіб введення АСК не відіграє суттєвої ролі в контексті профілактики несприятливих побічних ефектів на ШКТ [39].

Окремі спостереження показали, що за умови лігування жовчних проток вказані вище побічні зміни не спостерігались [40]. Так, було продемонстровано, що руйнівний вплив на слизову оболонку тонкої кишки має не лише АСК, а й синергічні поєднання жовчі з хімічними ефектами препарату. Таким чином, стає зрозумілим, як ентеротоксичний вплив АСК посилюється механізмами ентерогепатичної рециркуляції (див. рисунок), а також причини пошкодження не лише проксимальних, а й дистальних її відділів. Це може бути пов'язане з відповідністю ділянок ураження слизової оболонки тонкої кишки зонам повторного поглинання АСК та деглюкуронування і локальним підвищенням концентрації АСК зі збільшенням ризику ентеропатії [8].

Останнім часом активно вивчається роль мікробіоти як чинника формування ентеропатії та на тлі прийому НПЗП, у тому числі АСК.

Ще 1969 р. T.H. Kent та співавт. у дослідженні на щурах встановили розвиток дисбіозу на тлі прийому індометацину, а саме зростання кількості ентерококів та *Clostridium* [18]. У 2001 р. J.W. Leung та співавт. показали, що *C. perfringens* продукує β-глюкуронідазу, активність якої у 34 рази перевищує активність цього ферменту, утвореного *E. coli*, *Staphylococcus, Corynebacterium sp., Bacillus sp., Enterococcus sp., Acinetobacter sp., Streptococcus sp.* та *Klebsiella sp.* [21]. Ця знахідка може бути ще одним, окремим, фактором розвитку токсичних ефектів АСК. Встановлено також роль бактеріальної β-глюкуронідази у рециркуляції АСК у тонкій кишці та її ураженні [8]. Було продемонстровано залежність вираженості дисбіозу від дози НПЗП — від мінімальних зворотних змін до розвитку бактеріємії при досягненні дозування індометацину 10 мг/кг [18].

Інші дослідження на тваринних моделях із дисбіозом (зменшенням кількості *Bifidobacterium* або *Lactobacillus* та з переважанням *Eubacterium limosum* або *E. coli*) також продемонстрували, що

Таблиця 2. Дослідження можливостей корекції аспірин-асоційованої ентеропатії (2009—2015 рр.)

Автор, рік	Дизайн дослідження	Результати
S. Fujimori та співавт., 2009	Одноцентрове, рандомізоване, сліпе, плацебоконтрольоване дослідження з вивчення впливу мізопростолу як лікування НПЗП-асоційованої ентеропатії при прийомі інгібіторів протонної помпи (ІПП) (омепразолу в 20 мг). Досліджувані особи — 34 здорових добровольці-чоловіки (дослідна група — 17, контрольна — 17)	Прийом мізопростолу достовірно зменшував вірогідність розвитку ерозій та виразок слизової оболонки тонкої кишки, порівняно з лікуванням лише за допомогою ІПП (p = 0,028)
A. Shiotani, 2010	Проспективне рандомізоване, подвійне сліпе пілотне дослідження впливу геранілацетону як профілактики розвитку аспірин-асоційованої ентеропатії. Досліджувані особи — 20 здорових волонтерів	Достовірної різниці частоти розвитку токсичних побічних впливів на тонку кишку на тлі прийому АСК у дослідній та контрольній групах не виявлено
K. Mizukami та співавт., 2011	Одноцентрове, рандомізоване, подвійне сліпе, кроссекційне, плацебоконтрольоване дослідження з вивчення впливу рибаміпіду при лікуванні аспірин-асоційованої ентеропатії при прийомі низьких доз аспірину та ІПП (омепразолу) протягом 1 та 4 тиж. Кількість досліджуваних осіб — 11 здорових волонтерів	Прийом рибаміпіду достовірно зменшував вірогідність розвитку ерозій та виразок слизової оболонки тонкої кишки, порівняно з плацебо (p = 0,0173 при оцінці через 1 тиж та p = 0,0266 — через 4 тиж)
H. Endo та співавт., 2011	Пілотне, рандомізоване, контрольоване дослідження з вивчення ефективності лікування аспірин-асоційованої ентеропатії при прийомі низьких доз аспірину за допомогою *Lactobacillus casei*. Кількість досліджуваних осіб — 35 пацієнтів, які приймали аспірин 100 мг не менше 3 міс та омепразол 20 мг	Прийом *Lactobacillus casei* достовірно зменшував вірогідність розвитку ерозій та виразок слизової оболонки тонкої кишки, порівняно з плацебо (p = 0,039)
T. Watanabe та співавт., 2015	Мультицентрове, рандомізоване, подвійне сліпе, плацебоконтольоване дослідження з вивчення впливу рибаміпіду на аспірин-асоційовану ентеропатію середнього та тяжкого ступеня. Кількість досліджуваних осіб — 38 (дослідна група — 25, контрольна — 13)	На тлі прийому рибаміпіду вірогідно зменшувалась кількість пошкоджених ділянок кишечнику (p = 0,046), загоєння відбувалось швидше, ніж у групі пацієнтів, які приймали плацебо

дисбіоз дійсно сприяє розвитку ентеропатії на тлі застосування НПЗП [28].

Можливий вплив дисбіозу на формування ентеропатії підтверджують дослідження на мишах, які генетично не мають Toll-like-рецепторів. Як відомо, Toll-like-рецептори активуються як НПЗП, так і грамнегативними бактеріями. При введенні АСК мишам з відсутністю специфічних рецепторів не спостерігалось формування виразок слизової оболонки тонкої кишки [38].

Роль синдрому надмірного бактеріального росту (СНБР) у формуванні НПЗП-асоційованих ентеропатій, як прояву тонкокишкового дисбіозу, вважається недостатньо вивченою. У 2014 р. M. Muraki та співавт. у групі із 43 пацієнтів, які приймали НПЗП більше 3 міс, продемонстрували залежність інтенсивності ураження слизової оболонки тонкої кишки від СНБР [27].

Додатково ризик формування аспірин-асоційованої ентеропатії посилюється при прийомі інших препаратів — представників групи НПЗП, клопідогрелю, стероїдів, антагоністів рецепторів гістаміну, селективного захоплення серотоніну [1, 10, 17], що необхідно враховувати при веденні хворих.

Особливості діагностики аспірин-асоційованої ентеропатії

Досить дискутабельним є питання алгоритму діагностики аспірин-асоційованої ентеропатії, зважаючи на вартість та технічну складність обстеження тонкої кишки. Дослідження H. Endo та співавт. дозволило довести, що немає необхідності виконання ВКЕ пацієнтам з негативними результатами фекального імунохімічного тесту на приховану кров, який є значно більш чутливим за пробу Грегерсена, оскільки дозволяє виявити наявність у калі клітин крові конкретного пацієнта. У випадку позитивного результату тесту та/або наявності анемії у пацієнтів, які тривало приймають низькі дози АСК, рекомендовано проведення ВКЕ після виконання традиційних ендоскопічних процедур: езофагодуоденоскопії та колоноскопії за умов відсутності виявлення змін гастродуоденальної зони та товстої кишки в них [15].

Можливості корекції аспірин-асоційованої ентеропатії

Етіотропне лікування аспірин-асоційованої ентеропатії фактично ґрунтується на усуненні причини виникнення ускладнення — прийому АСК. Однак часто в кардіологічній практиці виникають ситуації, коли обмежити прийом АСК неможливо. Загальновідомо, що використання кишковорозчинних форм АСК не лише не дає переваги в контексті ентеропротективних впливів на слизову оболонку тонкої кишки, а й навпаки, посилює ураження, на відміну від загальновідомих захисних впливів на слизову оболонку шлунка.

Посилення уваги до токсичних проявів АСК сприяло пошуку патогенетичних можливостей профілактики та лікування ентеропатій [31]. У табл. 2 представлено результати досліджень, основною метою яких був пошук ефективних механізмів корекції АСК-асоційованої ентеропатії.

Як видно з табл. 2, ентеропротективна роль показана для мізопростолу, рибаміпіду, геранілацетону та *L. casei*, хоча можливість їх використання для профілактики та лікування аспірин-асоційованої ентеропатії потребує подальших масштабних досліджень.

Існують дослідження з вивчення ефективності використання інших пробіотиків (а саме *Lactobacillus acidophilus*) на тлі прийому індометацину, а також при прийомі АСК *in vitro*. Було показано, що рівень фекального кальпротектину знижується при використанні вказаних пробіотиків [26].

Була також показана ефективність метронідазолу на тлі прийому індометацину з метою корекції дисбіозу — у досліджуваній групі зменшувалась частота розвитку ерозій та кровотеч [31]. Аналогічних досліджень для аспірин-асоційованих ентеропатій не проводилось.

Висновки

В огляді представлено сучасні уявлення щодо частоти, патогенезу та підходів до лікування АСК-асоційованих ентеропатій.

Токсичні ефекти АСК виникають вже з перших днів прийому та не обмежуються ураженням гастродуоденальної зони. Частота виявлення побічних проявів вживання АСК зросла завдяки збільшенню доступності сучасних методів обстеження кишечнику, що дозволило встановити наявність ентеропатії навіть за умови безсимптомних уражень.

Наявні дані свідчать про перспективність подальшого вивчення патогенетичних механізмів розвитку ентеропатії у кардіологічних хворих, які тривало приймають низькі дози аспірину з метою первинної та вторинної профілактики кардіоваскулярних подій. Розуміння причин формування токсичних ефектів АСК із високою ймовірністю дозволить максимально ефективно запобігати та лікувати їх прояви.

Конфлікту інтересів немає. Участь авторів: *збір матеріалу — Т.С. Альянова; обробка матеріалу — Т.С. Альянова; написання тексту — І.О. Лавренчук; редагування тексту — О.Ю. Губська, А.І. Таран.*

Список літератури

1. Губская Е.Ю. Новый диагноз — микроскопический энтерит: определение, современные подходы к диагностике, дифференциальной диагностике и лечению // Сучасна гастроентерологія.— 2016.— № 3.— С. 120—126.
2. Кушнір С.М. Терапевтична ефективність ацетилсаліцилової кислоти при серцево-судинних захворюваннях // Журн. «Артериальная гипертензия».— 2012.— № 2 (22).
3. Щербатых Е.В., Калягин А.Н., Щербатых А.В. НПВП-ассоциированная патология органов пищеварения // Сиб. мед. журн. (Иркутск).— 2007.— № 7.— С. 23—27.
4. Bell A.D., Roussin A., Cartier R. et al. The use of antiplatelet therapy in the outpatient setting // Canadian J. Cardiol.— 2011.— Vol. 27 (3).— P. S1—S59.
5. Bjarnason I. et al. Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on the human small intestine // Drugs.— 1986.— Vol. 32 (1).— P. 35—41.
6. Bjarnason I. et al. Metronidazole reduces intestinal inflammation and blood loss in non-steroidal anti-inflammatory drug induced enteropathy // Gut.— 1992.— Vol. 33 (9).— P. 1204—1208.
7. Bjarnason I., Hayllar J. Side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the small and large intestine in humans // Gastroenterol.— 1993.— Vol. 104 (6).— P. 1832—1847.
8. Boelsterli U.A., Ramirez-Alcantara V. NSAID acyl glucuronides and enteropathy // Curr. Drug Metab.— 2011.— Vol. 12 (3).— P. 245—252.
9. Chan F.K.L., Lau J.Y.W. Peptic ulcer disease. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease.— 10th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.— 2016.
10. Chen W.C., Lin K.H., Huang Y.T. et al. The risk of lower gastrointestinal bleeding in low-dose aspirin users // Aliment. Pharmacol. Ther.— 1201.— Vol. 457 (2).— P. 1542—1550.
11. Dehmer S.P., Maciosek M.V., Flottemesch T.J. Aspirin Use to Prevent Cardiovascular Disease and Colorectal Cancer A Decision Analysis: Technical Report [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US).— 2015 Report N: 15-05229-EF-1.— https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK321651/
12. Endo H. et al. Characteristics of small bowel injury in symptomatic chronic low-dose aspirin users: the experience of two medical centers in capsule endoscopy // J. Gastroenterol.— 2009.— Vol. 44 (6).— P. 544.
13. Endo H. et al. Efficacy of Lactobacillus casei treatment on small bowel injury in chronic low-dose aspirin users: a pilot randomized controlled study // J. Gastroenterol.— 2011.— Vol. 46 (7).— P. 894—905.
14. Endo H. et al. Incidence of small bowel injury induced by low-dose aspirin: a crossover study using capsule endoscopy in healthy volunteers // Digestion.— 2009.— Vol. 79 (1).— P. 44—51.
15. Endo H. et al. Is a fecal occult blood test a useful tool for judging whether to perform capsule endoscopy in low-dose aspirin users with negative colonoscopy and esophagogastroduodenoscopy? // J. Gastroenterol.— 2017.— Vol. 52 (2).— P. 194—202.
16. Fujimori S. et al. Prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug–induced small-intestinal injury by prostaglandin: a pilot randomized controlled trial evaluated by capsule endoscopy //Gastrointestinal Endoscopy.— 2009.— Vol. 69 (7).— P. 1339—1346.
17. Iwamoto J. et al. Small-bowel mucosal injuries in low-dose aspirin users with obscure gastrointestinal bleeding // World J. Gastroenterol.— 2014.— Vol. 20 (36).— P. 13133—13138. doi: 10.3748/wjg.v20.i36.13133.
18. Kent T.H., Cardelli R.M., Stamler F.W. Small intestinal ulcers and intestinal flora in rats given indomethacin // Am. J. Pathol.— 1969.— Vol. 54 (2).— P. 237.
19. Lambert M. AHA/ASA guidelines on prevention of recurrent stroke // Am. Fam. Physician.— 2011.— Vol. 83 (8).— P. 993—1001.
20. Lanza F.L., Chan F.K., Quigley E.M. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications // Am. J. Gastroenterol.— 2009.— Vol. 104 (3).— P. 728.
21. Leung J.W. et al. Expression of bacterial β-glucuronidase in human bile: an in vitro study // Gastrointestinal Endoscopy.— 2001.— Vol. 54 (3).— P. 346—350.
22. Levine G.N., Bates E.R., Bittl J.A. et al. 2016 ACC/AHA Guideline

Focused Update on Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines // J. Am. Coll. Cardiol.— 2016.— Vol. 68 (10).— P. 1082—1115. doi: 10.1016/j.jacc.2016.03.513.
23. Maiden L. et al. Long-term effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase-2 selective agents on the small bowel: a cross-sectional capsule enteroscopy study //Clin. Gastroenterol. Hepatol.—2007.— Vol. 5 (9).— P. 1040—1045.
24. McMurray J.J., Adamopoulos S., Anker S.D. et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure // Eur. J. Heart Failure.— 2012.— Vol. 14 (8).— P. 803—869.
25. Mizukami K. et al. Aspirin-induced small bowel injuries and the preventive effect of rebamipide // World J. Gastroenterology.— 2011.— Vol. 17 (46).— P. 5117—5122. doi: 10.3748/wjg.v17.i46.5117.
26. Montalto M. et al. Clinical trial: the effects of a probiotic mixture on non-steroidal anti-inflammatory drug enteropathy-a randomized, double-blind, cross-over, placebo-controlled study // Aliment. Pharmacol. Ther.— 2010.— Vol. 32 (2).— P. 209—214. doi: 10.1111/j.1365-2036.2010.04324.x.
27. Muraki M. et al. Role of small intestinal bacterial overgrowth in severe small intestinal damage in chronic non-steroidal anti-inflammatory drug users // Scand. J. Gastroenterol.—2014.— Vol. 49 (3).— P. 267—273.
28. Otani K. et al. Microbiota Plays a Key Role in Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug-Induced Small Intestinal Damage // Digestion.— 2017.— Vol. 95 (1).— P. 22—28.
29. Reuter B.K., Davies N.M., Wallace J.L. Nonsteroidal anti-inflammatory drug enteropathy in rats: role of permeability, bacteria, and enterohepatic circulation // Gastroenterol.— 1997.— Vol. 112 (1).— P. 109—117.
30. Schmassmann A. et al. Effects of inhibition of prostaglandin endoperoxide synthase-2 in chronic gastro-intestinal ulcer models in rats // Br. J. Pharmacol.— 1998.— Vol. 123 (5).— P. 795—804.
31. Shinomura Y. New Trends and Techniques in Gastroenterology // Digestion.— 2017.— Vol. 95 (1).— P. 5.
32. Shiotani A., Kamada T., Haruma K. Low-dose aspirin-induced gastrointestinal diseases: past, present, and future // J. Gastroenterol.—2008.— Vol. 43 (8).— P. 581—588.
33. Shiotani A. et al. Randomized, double-blind, pilot study of geranylgeranylacetone versus placebo in patients taking low-dose enteric-coated aspirin. Low-dose aspirin-induced small bowel damage // Scand. J. Gastroenterol.— 2010.— Vol. 45 (3).— P. 292—298.
34. Srinivasan A., De Cruz P. A practical approach to the clinical management of NSAID enteropathy // Scand. J. Gastroenterol.— 2017.— Vol. 52(9).— P. 941—947. doi: 10.1080/00365521.2017.1335769.
35. Steinhubl S.R., Bhatt D.L., Brennan D.M. et al. Aspirin to Prevent Cardiovascular Disease: The Association of Aspirin Dose and Clopidogrel With Thrombosis and Bleeding // Ann. Intern. Med.— 2009.— Vol.150 (6).— P. 379—386.
36. Truong C. Low-dose acetylsalicylic acid for primary prevention of cardiovascular disease // Can. Fam. Physician.— 2015.— Vol. 61 (11).— P. 971—975.
37. Wallace J.L. Mechanisms, prevention and clinical implications of nonsteroidal anti-inflammatory drug-enteropathy // World J. Gastroenterol.— 2013.— Vol. 19 (12).— P. 1861—1876. doi: 10.3748/wjg.v19.i12.1861.
38. Wallace J.L. NSAID gastropathy and enteropathy: distinct pathogenesis likely necessitates distinct prevention strategies // Br. J. Pharmacol.— 2012.— Vol. 165 (1).— P. 67—74.
39. Watanabe T. et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of high-dose rebamipide treatment for low-dose aspirin-induced moderate-to-severe small intestinal damage // PloS One.— 2015.— Vol. 10 (4).— P. e0122330.
40. Watanabe T. et al. Mitochondrial disorders in NSAIDs-induced small bowel injury // J. Clin. Biochem Nutr.— 2011.— Vol. 48 (2).— P. 117—121.

Е.Ю. Губская, А.И. Таран, И.О. Лавренчук, Т.С. Альянова
Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев

Ацетилсалициловая кислота в кардиологической практике: фокус на энтеротоксичность

Ацетилсалициловая кислота (АСК) является одним из наиболее часто назначаемых препаратов в мире. Постоянный прием АСК имеет существенные побочные эффекты также со стороны желудочно-кишечного тракта. В обзоре, посвященном энтеротоксическому влиянию АСК, изложены современные взгляды на применение дезагрегантной терапии, а также освещены современные представления о частоте, патогенезе и подходах к лечению АСК-ассоциированных энтеропатий.

Ключевые слова: ацетилсалициловая кислота, клопидогрель, энтеропатия, энтеротоксичность, гастропатия.

O.Yu. Gubska, A.I. Taran, I.O. Lavrenchuk, T.S. Alyanova
O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

Acetylsalicylic acid in the cardiological practice: the focus on enterotoxicity

Acetylsalicylic acid (ASA) is one of the most commonly prescribed drugs all over the world. The constant ASA administration results in the considerable side effects, especially associated with the gastrointestinal tract. The review evaluates the enterotoxic ASA effects as well as the current understanding of the frequency, pathogenesis and approaches to the treatment of ASAassociated enteropathy.

Key words: acetylsalicylic acid, clopidogrel, enteropathy, enterotoxicity, gastropathy.

DOI: http://doi.org/10.30978/UTJ2018-3-4-86

УДК 616-056.52:616.379-008.64:616-006

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

Ожирение, сахарный диабет и онкопатология: популяционные и патогенетические аспекты

В.А. Чернышов

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

Обзорная статья посвящена обсуждению популяционных и патогенетических аспектов взаимосвязи между ожирением, сахарным диабетом (СД) и онкопатологией, а также данных о влиянии лечебных мероприятий, применяемых в коррекции ожирения и СД, на снижение риска развития рака.

Приводятся данные популяционных исследований, изучавших риск заболеваемости онкопатологией и смертность от онкопричин среди лиц с ожирением и СД. Важное место отводится обсуждению ассоциации онкориска с метаболическими нарушениями, наблюдающимися при ожирении и СД 2 типа, а также механизмов, связывающих ожирение, СД 2 типа и онкопатологию.

Приводятся результаты мета-анализов исследований, изучавших влияние снижения веса тела на онкориск, а также данные экспериментальных исследований, изучавших возможности антидиабетической терапии в снижении риска развития и прогрессирования онкопатологии.

Подчеркивается важность выделения главных метаболических факторов, инициирующих и ускоряющих рост опухолевой ткани, с целью их своевременной элиминации.

Ключевые слова:
ожирение, сахарный диабет, рак, эпидемиология, патогенетические механизмы.

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Чернишов
Володимир Анатолійович
д. мед. н., пров. наук. співр. відділу популяційних досліджень

61039, м. Харків, просп. Л. Малої, 2А
Тел. (057) 373-90-66

Стаття надійшла до редакції
31 жовтня 2018 р.

В последние годы ассоциация между ожирением, сахарным диабетом (СД) и раком все больше привлекает внимание исследователей в связи с высокой распространенностью метаболических заболеваний в популяциях экономически развитых стран мира. Первое сообщение о случае рака, ассоциированного с диабетом, относится к XIX веку, когда английский врач Ричард Брайт в 1832 г. описал клинический случай с пациентом, страдавшим карциномой поджелудочной железы (ПЖ) с симптомами полиурии, полидипсии и глюкозурии. Этот случай был описан за несколько лет до открытия островков Лангерганса ПЖ, продуцирующих инсулин. В 1910 г. южноафриканский эпидемиолог Джорж Дарелл Мейнард сообщил об ассоциации СД с повышенным риском рака различной локализации. Опубликованные им данные оказались противоречивыми и дискутабельными. В 1957 г. известный американский патолог Э.Т. Белл из университета штата Миннесота, занимаясь карциномой ПЖ, столкнулся с проблемой, ставшей в последующем дискутабельной на многие годы. Речь шла о том, что если карцинома ПЖ часто ассоциируется с глюкозурией и гипергликемией, то какова частота истинного диабета у лиц с карциномой ПЖ и как часто у пациентов с СД развивается панкреатическая карцинома.

С 40-х гг. прошлого столетия в экспериментах на животных стала изучаться проблема взаимосвязи ожирения и снижения суточного калоража пищи с развитием рака. Обнаружен рост частоты токсин-индуцированных злокачественных опухолей у животных с ожирением

и снижение частоты развития рака у животных, скармливаемых гипокалорийной диетой. В 60-х гг. XX в. было установлено, что у женщин с ожирением наблюдается более высокая частота рака эндометрия, чем у пациенток с нормальным индексом массы тела (ИМТ). Такую ассоциацию объяснили гиперпродукцией эстрогенов избыточно развитой жировой тканью, а уменьшение веса стало самой существенной превентивной мерой в снижении риска развития рака эндометрия.

С тех пор проведено множество исследований, пытавшихся объяснить взаимосвязь между ожирением, СД и онкопатологией. Сегодня эта проблема требует неотложного решения, поскольку ожирение и СД приобрели масштабы глобальной эпидемии в мире.

Цель настоящего обзора — обсудить популяционные и патогенетические аспекты взаимосвязи между ожирением, СД и онкопатологией, а также познакомить практикующих врачей с данными о влиянии лечебных мероприятий, применяемых в коррекции ожирения и СД на снижение риска развития рака.

1. ПОПУЛЯЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ

1.1. Ожирение и рак

Ожирение является причиной смерти у 14% мужчин и 20% женщин [41]. В тоже время ожирение как у мужчин, так и у женщин повышает риск смерти от рака на 40—80% [12]. В популяционных исследованиях обнаружена линейная зависимость между увеличением ИМТ и общей онкологической смертностью. У мужчин и женщин с ожирением выявлена более высокая частота смерти от колоректального рака, рака печени, желчного пузыря, ПЖ, почек, неходжкинской лимфомы и множественной миеломы. Женщины с ожирением чаще умирают от рака молочной железы, рака эндометрия, шейки матки и яичников, мужчины — от лейкемии, рака пищевода, желудка, предстательной железы [10].

По сравнению с ИМТ окружность талии (ОТ) является более предпочтительным показателем характеристики ожирения из-за ее корреляции с толщиной висцерального жира, инсулинорезистентностью (ИР) и другими маркерами «метаболического нездоровья» организма, такими как дислипидемия (ДЛП), нарушение толерантности к глюкозе, артериальная гипертензия, тесно ассоциирующимися с развитием СД 2 типа. Более того, в отдельных популяциях, включая страны Юго-Восточной Азии, перечисленные метаболические нарушения часто встречаются при нормальном ИМТ [19]. В нескольких исследованиях изучался вклад ОТ в риск развития рака и смертность от онкопатологии в сравнении с ИМТ. Так, в исследовании CPS II (Cancer Prevention Study-II Nutrition Cohort) преимущественно у белокожих женщин ОТ коррелировала с риском постменопаузального рака молочной железы и не имела более ценного прогностического значения в общем онкориске по сравнению с ИМТ [13]. В популяционном исследовании NHS (Nurses'Health Study) обнаружена ассоциация ОТ с риском развития постменопаузального рака молочной железы, особенно у женщин, никогда не получавших заместительную гормональную терапию в постменопаузе [15]. Что касается пременопаузы, то по данным мета-анализа существующих исследований, именно ОТ, а не ИМТ тесно ассоциируется с риском развития пременопаузального рака молочной железы. Обнаружено также, что с увеличением ОТ на каждые 2 см риск возникновения рака толстого кишечника возрастает на 4%. И хотя ИМТ обратно коррелирует с риском развития рака легких, ОТ демонстрирует положительную взаимосвязь с риском злокачественной бронхолегочной онкопатологии как у курильщиков, так и у лиц, бросивших курить [21]. Приведенные данные позволяют заключить, что даже у лиц с нормальным ИМТ, и тем более у пациентов с ожирением, существующая «метаболическая дисфункция» может тесным образом ассоциироваться с повышенным риском развития определенных типов рака.

1.2. Снижение веса тела и рак

При оценке влияния снижения веса на риск злокачественной онкопатологии и смертности от нее важно различать преднамеренное и непреднамеренное снижение веса тела, раковую кахексию, ассоциирующуюся с анорексией, потерей массы жировой и мышечной ткани и высокой летальностью.

Мета-анализ 32 опубликованных работ [21], касающихся влияния мероприятий по снижению веса на онкориск и смертность от рака, свидетельствует о положительном влиянии бариатрической хирургии, применяемой в коррекции ожирения, на общую частоту возникновения рака (показатель снижается на 24—78%). Однако подобный эффект наблюдается у женщин, причем онкориск, связанный с ожирением, снижается в среднем на 38%, а смертность от онкопатологии — на 46%.

В этом крупном мета-анализе приводятся данные о влиянии нехирургической коррекции ожирения на частоту случаев рака и смертность

от онкопатологии. Анализ проведен на популяции, состоящей из 17—19% пациентов, снизивших вес преднамеренным путем. У мужчин с ожирением из исследования CPS (Cancer Prevention Study) не выявлено влияния преднамеренного снижения веса тела на риск смерти от рака, а у женщин из того же исследования с онкозаболеваемостью, ассоциированной с ожирением, обнаружено влияние преднамеренного снижения веса на снижение смертности от онкопричин. Проспективный анализ когорты участников исследования Iowa Women's Health Study обнаружил в популяции женщин, похудевших более чем на 9 кг преднамеренным путем, снижение частоты встречаемости всех типов рака, ассоциированного с ожирением, и рака молочной железы, в частности [31].

1.3. Сахарный диабет и онкопатология

Сахарный диабет 2 типа

Мужчины с СД 2 типа имеют повышенный риск колоректального рака, а общий онкориск для них составляет 39%. У женщин с СД 2 типа независимо от возраста и ожирения риск рака молочной железы на 17% выше, чем у женщин без диабета. Результаты крупного когортного исследования CPSII с длительным периодом наблюдения за больными (26 лет) свидетельствуют о повышенном риске смерти от онкопатологии печени, почек, ПЖ, толстого кишечника у мужчин и женщин с диабетом, рака эндометрия и молочной железы у женщин, рака ротовой полости, гортани и мочевого пузыря у мужчин [20, 38].

По раку предстательной железы у мужчин с диабетом получены противоречивые данные. Так, в исследовании NHANES 1 обнаружен повышенный риск развития рака предстательной железы при СД 2 типа у мужчин, в то время как в последующих исследованиях отмечено снижение риска ассоциированного с диабетом рака предстательной железы. Данные мета-анализов указывают на существенное ухудшение прогноза у мужчин с СД 2 типа и уже развившимся раком предстательной железы [12]. Снижение риска ассоциированного с диабетом рака предстательной железы, вероятно, объясняется тем, что при ожирении и СД 2 типа часто наблюдаются низкие уровни тестостерона, защищающие предстательную железу от развития рака. Дополнительный онкопротективный эффект оказывает снижение экспрессии андрогеновых рецепторов под влиянием гипергликемии [4].

Предиабет

Результаты ряда популяционных исследований указывают на увеличение частоты случаев выявляемости онкопатологии в течение нескольких месяцев или первого года после постановки диагноза диабета. Все это свидетельствует о высоком риске развития рака у лиц с предиабетом. У этой категории пациентов повышена вероятность развития колоректального рака, рака легких, печени, ПЖ, простаты, эндометриального рака, рака яичника и шейки матки [30]. Повышенная онковыявляемость объясняется, вероятно, увеличением частоты тестирования и скринирования новых случаев диабета. После определенного исходного периода, как свидетельствуют данные одного из когортных ретроспективных исследований, риск для отдельных типов рака остается повышенным, включая колоректальный и эндометриальный рак, рак печени и ПЖ, а уже спустя 3 мес у мужчин с установленным СД 2 типа уменьшается вероятность выявления рака предстательной железы [27].

В австралийском ретроспективном когортном исследовании сообщается о повышении выявляемости рака молочной железы у женщин с предиабетом [33], а в исследовании из Канады диагноз рака молочной железы был установлен у 9,7—24,9% пациенток с СД за 5,5-летний период наблюдения [28]. Авторы этих двух исследований пришли к заключению о самом высоком риске развития рака молочной железы у женщин с предиабетом.

Сахарный диабет 1 типа

В отличие от СД 2 типа, диабету 1 типа не отводится столь высокая роль в повышении риска онкопатологии, но поскольку гипергликемия у пациентов с СД 2 типа является важным фактором риска онкопатологии, предполагается, что онкориск и смертность от онкопричин также могут быть повышенными у лиц с СД 1 типа. В нескольких исследованиях изучалась ассоциация СД 1 типа с онкопатологией. В одном из когортных исследований, проведенных в Швеции, у пациентов с СД 1 типа отмечен повышенный риск развития рака желудка, эндометрия и рака шейки матки. Во втором исследовании из Швеции обнаружено повышение общего онкориска на 17% у пациентов с СД 1 типа, госпитализированных в стационар. У стационарных больных был выявлен повышенный риск развития рака желудка, чешуйчатого рака кожи и лейкемии [16]. В популяционном исследовании из Великобритании сообщается о повышенной частоте овариального рака и смертности от него у женщин с СД 1 типа [12]. Дальнейшие проспективные исследования позволят уточнить, насколько выражена ассоциация СД 1 типа

с риском возникновения рака, частотой онкозаболеваемости и смертности от специфических злокачественных опухолей.

2. МЕХАНИЗМЫ, СВЯЗЫВАЮЩИЕ ОЖИРЕНИЕ, САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2 ТИПА И ОНКОПАТОЛОГИЮ

2.1. Инсулинорезистентность и гиперинсулинемия

Известно, что ИР положительно коррелирует с абдоминальным ожирением и почти 90 % всех больных СД 2 типа в мире инсулинорезистентны. Гиперинсулинемия (ГИ), тесно коррелирующая с ИР, обнаружена у женщин с раком молочной железы. Сегодня установлено, что ГИ через активацию инсулиновых рецепторов на поверхности мембран опухолевых клеток вносит определенный вклад в опухолевый рост и прогрессирование онкопатологии [3].

Рецепторы к инсулину экспрессируются во многих тканях, и не только в метаболически активных. У плода их экспрессия важна для роста, а ГИ способствует макросомии. Опухоли, локализованные в молочной железе, кишечнике, легких, предстательной железе, отличаются гиперэкспрессией инсулиновых рецепторов. Экспрессия инсулиновых рецепторов в ткани опухоли молочной железы, как правило, не подавляется в ответ на ГИ и чаще служит медиатором митогенной активности опухолевых клеток [12].

В крупнокогортных исследованиях изучалась возможная ассоциация ГИ с риском рака и смертностью от онкопатологии. Маркерами секреции инсулина служили уровни инсулина или С-пептида. С-пептид, как известно, секретируется вместе с инсулином, имеет более длительный период полужизни, чем инсулин, не разрушается печенью, а отсюда, является более стабильным маркером инсулиновой секреции. В когортном исследовании The Nurses' Health Study обнаружена ассоциация между уровнем С-пептида и инвазией рака молочной железы, особенно у эстроген- рецептор-негативной опухоли [2]. В исследовании HEAL (The Healthy Eating, Activity and Lifestyle study) обнаружено увеличение риска смерти от рака молочной железы на 35 % у женщин с эстроген-рецептор-позитивными опухолями [33]. Данные исследования EPIC (The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study) свидетельствуют о двукратном увеличении риска возникновения рака молочной железы у женщин старше 60 лет с повышенным уровнем С-пептида. Содержание в крови С-пептида коррелировало с повышением риска колоноректального рака на 37 % и четырехкратным увеличением риска рака эндометрия. И тем не менее, не во всех исследованиях отмечена положительная корреляционная взаимосвязь между концентрацией в крови С-пептида и риском развития злокачественных опухолей. Как свидетельствуют данные одного из мета-анализов, у женщин с повышенными сывороточными уровнями инсулина или С-пептида не обнаружено увеличения риска рака молочной железы даже после поправки на ИМТ, от которого, как известно, зависит концентрация инсулина и С-пептида в крови [3].

В двух исследованиях the Health Professionals Follow-Up Study и the CPSII Nutrition cohort не обнаружено четкой корреляции между циркулирующим в крови С-пептидом, риском развития и прогрессирования рака предстательной железы или фатального исхода от этой онкопатологии [27, 38]. В исследовании Physicians Health Study сделан вывод о том, что у мужчин с ожирением и повышенными уровнями С-пептида риск смерти от рака предстательной железы в 4 раза выше по сравнению с мужчинами, имеющими нормальное содержание С-пептида в крови [12].

На экспериментальных моделях мышей-самок с ГИ продемонстрировано влияние последней на развитие рака молочной железы независимо от гипергликемии, ДЛП или повышенной концентрации в крови воспалительных цитокинов [7]. Снижение концентрации инсулина в крови мышей-самок с помощью агониста β_3-адренорецептора или блокады инсулиновых рецепторов с помощью ингибитора тирозинкиназы уменьшало рост первичных опухолей, в то время как использование в условиях эксперимента митогенного аналога инсулина увеличивало опухолевый рост и распространение метастазов [25]. Полученные в эксперименте данные подтверждают гипотезу о том, что эндогенная ГИ стимулирует первичный опухолевый рост (раковых клеток опухоли молочной железы) через активацию инсулинового рецептора и/или воздействие на инсулиновый рецептор инсулиноподобного фактора роста (ИПФР) [11].

Еще одним способом воспроизведения ГИ в эксперименте является индуцированное гиперкалорийной диетой ожирение. Скармливание мышей пищей с высоким содержанием жиров вызывает ожирение и высвобождение в кровоток животных цитокинов, включая фактор некроза опухоли-α (ФНО-α), интерлейкин 1β (ИЛ-1β) и интерлейкин 6 (ИЛ-6). В таких условиях у мышей прогрессирует нарушение толерантнос-

ти к углеводам, развиваются гиперлептинемия и гиперрезистинемия, а также гипоадипонектинемия. Все это создает благоприятные условия для стимуляции опухолевого роста при локализации первичного рака в кишечнике, тканях щитовидной и молочной желез, желудке у лабораторных мышей с индуцированным алиментарным ожирением [25].

Таким образом, ГИ вносит важный вклад в прогрессирование опухолевого роста, однако следует учитывать также вклад других метаболических нарушений и провоспалительных факторов.

2.2. Гипергликемия

Гипергликемия при СД 2 типа, как известно, является следствием относительной недостаточности инсулина, а при СД 1 типа — следствием его абсолютной недостаточности.

Клетки злокачественных опухолей в сравнении с неопухолевыми клетками в большей степени поглощают глюкозу, образуя энергетические субстанции за счет гликолиза и продукции лактата, нежели за счет окислительного фосфорилирования. Интенсивный аэробный гликолиз, происходящий в клетках большинства опухолей, является следствием стимуляции онкогенами экспрессии генов, вовлеченных в регуляцию процесса гликолиза, и мутаций в противоопухолевых генах [7].

В нескольких клинических исследованиях изучалась ассоциация между гликемическим контролем, оцениваемым по уровню гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}), с риском рака и смертностью от онкологических причин. Опубликованы результаты мета-анализа 14 исследований, изучавших взаимосвязь уровней HbA_{1c}, находившихся у пациентов в предиабетическом и диабетическом диапазоне, с риском возникновения различных злокачественных опухолей. Сообщается о повышенном риске рака молочной железы у женщин с уровнем $HbA_{1c} > 8{,}5\%$, колоректального рака при уровне $HbA_{1c} > 6{,}5\%$ и повышенном риске злокачественной онкопатологии желудка, ПЖ, печени у пациентов с уровнем HbA_{1c} в диабетическом диапазоне. Отмечено снижение частоты случаев рака предстательной железы у мужчин по мере повышения содержания в крови HbA_{1c} [8]. Однако в этих популяционных исследованиях не учитывались метаболические и диетические факторы, ухудшающие гликемический контроль. Поэтому в экспериментальных исследованиях на моделях животных были изучены эффекты гипергликемии на опухолевый рост с помощью стрептозотоцина — химического соединения, оказывающего токсическое воздействие на β-клетки ПЖ. Выбор стрептозотоцина был обусловлен его способностью вызывать гипергликемию без ГИ, что исключало влияние последней на опухолевый рост. У мышей с индуцированным с помощью стрептозотоцина СД отмечалось замедление роста иплантированных раковых клеток предстательной железы человека. Учитывая существующую обратную зависимость между уровнем HbA_{1c} и возникновением или прогрессированием рака предстательной железы, этот результат не удивителен. У животных с индуцированным с помощью стрептозотоцина СД обнаружено также подавление опухолевого роста в ткани ПЖ и молочных желез. Отсюда следует, что несмотря на интенсивное поглощение глюкозы опухолевой тканью из кровотока, дополнительное поступление глюкозы к опухолевым клеткам в условиях гипергликемии не способствует прогрессированию опухолевого роста [4].

В условиях гипергликемии в избыточном количестве могут образовываться продукты гликации (гликозилирования) в результате неэнзиматического взаимодействия глюкозы или других сахаров со свободными аминогруппами белков, липидов или нуклеиновых кислот. Повышенный уровень HbA_{1c} у пациентов с СД является маркером повышенного содержания в крови конечных продуктов гликации, которые могут оказывать стимулирующее влияние на опухолевый рост через провоспалительные эффекты [29].

2.3. Дислипидемия

Дислипидемия характерна как для пациентов с ожирением, так и для пациентов с СД 2 типа. У них часто наблюдается смешанная ДЛП с повышенным содержанием в крови холестерина липопротеидов низкой и очень низкой плотности (ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП), триглицеридов (ТГ), мелких плотных частиц ЛПНП и сниженным уровнем холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) [26]. По данным Фремингемского исследования (Framingham Offspring cohort study), повышенное содержание ХС, особенно в ЛПОНП, и низкая его концентрация в составе ЛПВП ассоциировались с более высоким риском злокачественной онкопатологии. Мета-анализ специальных исследований позволяет заключить, что увеличение содержания в сыворотке крови общего холестерина (ОХС) > 6,5 ммоль/л ассоциируется с повышением риска рака на 18%, ТГ > 1,71 ммоль/л — с повышением онкориска на 20%, а снижение уровня ХС ЛПВП < 1,03 ммоль/л увеличивает онкозаболеваемость на 15% [12]. Увеличение содержания ХС в составе ЛПОНП и ЛПНП

ассоциируется с повышением риска возникновения рака молочной железы с эстроген-рецептор-негативными раковыми клетками, риска рецидива опухоли и смертности от онкопатологии [41].

Статинотерапия, применяемая для коррекции ДЛП у пациентов с диабетом и ожирением, ассоциируется со снижением общего риска смерти от онкологических причин, снижением риска возникновения отдельных видов рака в частности, гепатоцеллюлярной карциномы, риска рецидива опухоли и смертности от рака предстательной и молочной желез [14].

Предполагают, что статины снижают смертность от онкопричин за счет уменьшения содержания ОХС в крови, путем подавления синтеза ХС в опухолевых клетках, а также за счет противовоспалительных эффектов [24]. Однако не во всех исследованиях сообщается об онкопротективных свойствах статинов, приводящих к снижению частоты онкопатологии. Возможно, это связано с разными эффектами статинов на метастазирование опухолей, рецидивы опухолевого роста и смертность от онкопричин. Важным фактором является различное влияние ХС на опухолевый рост и разная ответная реакция опухолевой ткани на гиполипидемическую терапию, изменяющую поступление липидов к раковым клеткам. Дополнительными факторами могут быть отличия в фармакологических свойствах статинов, касающиеся растворимости этих препаратов в жидкостях организма человека, печеночного захвата статинов и связывания их с белками крови [37].

Сегодня механизмы вовлечения ХС в рост и прогрессирование опухолей продолжают изучаться. Известно, что рецепторы к ЛПНП хорошо экспрессируются в раковых клетках. Отсюда следует, что последние имеют возможность получать ХС из ЛПНП, ЛПОНП и ремнантов ЛПОНП. В эксперименте на образцах опухолевых клеток ткани молочной железы было показано, что более выраженная экспрессия рецепторов к ЛПНП на их поверхности коррелирует с прогрессированием злокачественного клеточного роста, плохим ответом на химиотерапию и быстрым фатальным исходом онкопатологии. В культурах раковых клеток простаты и молочной железы *in vitro* ХС в составе ЛПНП ускоряет клеточную пролиферацию, а подавление экспрессии рецепторов к ЛПНП в колониях раковых клеток простаты нарушает этот процесс [40]. Холестерин может ускорять пролиферацию клонов раковых клеток молочной железы, толстого кишечника и простаты *in vitro* через активацию фосфатидил-инозитол-3-киназы [37]. В нормальных физиологических условиях ХС является предшественником для синтеза прогестерона, эстрогенов и андрогенов. В раковых клетках предстательной железы человека обнаружена экспрессия энзимов, необходимых для синтеза тестостерона и дигидротестостерона, а это доказывает способность клеток злокачественной опухоли синтезировать андрогены из ХС. Отсюда следует, что возможен рост опухолевой ткани вследствие стимуляции синтезированными андрогенами соответствующих андрогеновых рецепторов в раковых клетках даже в условиях безандрогеновой терапии [39].

Холестерин метаболизируется до биологически активных оксистеролов, одним из которых является 27-гидроксихолестерин. Последний, как и другие оксистеролы, увеличивает содержание воспалительных цитокинов в атеросклеротических бляшках, а следовательно, может опосредовано влиять на опухолевый рост через усиление воспаления [24].

2.4. Факторы жировой ткани

Жировая ткань является важным органом, вырабатывающим адипокины, воспалительные цитокины и ферменты, дисрегуляция которых при СД 2 типа и ожирении играет потенциальную роль в прогрессировании опухолевого роста и метастазирования. Кроме того, избыточно развитая жировая ткань может окружать органы, в которых развивается онкопроцесс, как, например, молочная железа. Отсюда следует, что изменения в жировой ткани при ожирении и СД 2 типа могут приводить к высвобождению в кровоток факторов, промотирующих опухолевый рост. Жировая ткань, непосредственно окружающая опухоль, может существенно влиять на пролиферацию раковых клеток через выделение адипокинов, воспалительных цитокинов и ферментов [32].

При злокачественной онкопатологии, ожирении, СД 2 типа наблюдается дисрегуляция отдельных воспалительных цитокинов (ФНО-α, ИЛ-6 и ИЛ-1β), содержание которых повышается как в жировой ткани, так и в кровотоке. При ожирении и СД 2 типа жировая ткань инфильтрирована макрофагами и Т-клетками, что приводит к состоянию хронического вялотекущего воспаления [6].

Системный выброс воспалительных цитокинов в кровоток и их локальная продукция в перитуморальной строме ассоциируются с прогрессированием опухолевого роста и метастазированием. Стимулирующие эффекты воспалительных цитокинов на опухолевый рост в основном опосредуются активацией ядерных сигнальных механизмов, вносящих вклад в ан-

гиогенез опухоли и изменение фенотипа раковых клеток от эпителиального до мезенхимального, отличающегося способностью к быстрому метастазированию [18].

2.5. Кишечная микробиота

Роль кишечной микробиоты в развитии ИР и СД 2 типа — это предмет продолжающихся научных исследований. В отдельных из них сообщается, что некоторые кишечные микроорганизмы в избыточном количестве продуцируют липополисахариды, что приводит к хроническому воспалению и ИР, в то время как другие бактерии выделяют протективные факторы, включая бутират, способный активировать кишечный глюконеогенез или кобаламин с фолиевой кислотой, улучшающий общий метаболизм [23].

Сегодня известно, что дисбиоз кишечной микробиоты увеличивает риск отдельных видов рака. Поскольку микрофлора кишечника непосредственно взаимодействует с желудочно-кишечным трактом (ЖКТ), самой частой онкопатологией, связанной с ее нарушениями, является колоректальный рак. В ряде исследований сообщается об ассоциации отдельных колоний кишечных бактерий, в частности *fusobacterium nucleatum*, с колоректальным раком. Кишечная микробиота также ассоциируется с другими опухолями ЖКТ: гепатоцеллюлярной карциномой, раком желчного пузыря, ПЖ, глотки. Механизмы взаимосвязи кишечного дисбиоза с онкопатологией ЖКТ продолжают интенсивно изучаться. До сих пор неизвестно, связана ли онкопатология с вырабатываемыми кишечной микрофлорой провоспалительными, протективными или токсическими факторами, а возможно, и с их комбинацией. Интересно, что бутират обладает противоопухолевыми свойствами за счет подавления пролиферации опухолевых клеток и индукции их апоптоза. Это еще раз доказывает взаимосвязь протективных свойств отдельных видов кишечных бактерий в отношении развития метаболических нарушений и онкопатологии [36].

3. ВОЗМОЖНОСТИ АНТИДИАБЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В СНИЖЕНИИ РИСКА РАЗВИТИЯ И ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ОНКОПАТОЛОГИИ

3.1. Метформин

Метформин подавляет печеночный глюконеогенез за счет активации или фосфорилирования аденозинмонофосфаткиназы (АМФК) в печени. Влияние метформина на АМФК в опухолевых клетках приводит к подавлению синтеза липидов в опухолевой ткани. Препарат может замедлять опухолевый рост за счет снижения действия инсулина на опухолевые клетки. Этот эффект метформина связан со способностью препарата уменьшать содержание инсулина и глюкозы в крови. Подавляя активность ксенокиназы, метформин нарушает захват глюкозы раковыми клетками, а угнетая ангиогенез — снижает риск метастазирования опухоли [34, 35].

3.2. Тиазолидиндионы

Тиазолидиндионы относятся к агонистам γ-рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом (РАПП-γ) — фактором транскрипции, преимущественно экспрессирующимся в адипоцитах. РАПП-γ представляет собой ядерный рецептор, образующий гетеродимер с ретиноидным Х-рецептором, регулирующим экспрессию генов, вовлеченных в контроль дифференцирования адипоцитов, воспаления, действия инсулина, а также липидный обмен. Активация РАПП-γ с помощью тиазолидиндионов уменьшает высвобождение свободных жирных кислот из адипоцитов, снижает продукцию простагландинов, ФНО-α, ИЛ-6, лептина и резистина адипоцитами, увеличивает продукцию адипонектина и поглощение глюкозы адипоцитами за счет улучшения чувствительности жировой ткани к инсулину [26].

Первые экспериментальные исследования на моделях животных с раком предстательной железы, продемонстрировавшие антинеопластические эффекты тиазолидиндионов, были выполнены с троглитазоном. Антипролиферативные эффекты препарата изучались с клонами злокачественных клеток нескольких опухолей и были успешно подтверждены. В клинических исследованиях (фаза II) противоопухолевые эффекты троглитазона при метастатическом колоректальном раке и рефрактерных к лечению метастазах рака молочной железы не выявлены. Данные мета-анализа рандомизированных клинических исследований с другим представителем класса тиазолидиндионов розиглитазоном свидетельствуют о значительном снижении частоты онкозаболеваемости в группе розиглитазона в сравнении с контрольной когортой пациентов, не принимавших препарат [5].

Доклинические исследования с еще одним представителем класса тиазолидиндионов пиоглитазоном, выполненные *in vitro* и на моделях экспериментальных животных, подтвердили антинеопластические эффекты этого препарата. И тем не менее, в 2011 г. были опубликованы результаты промежуточного анализа когорты

пациентов с СД 2 типа из регистра Kaiser Permanente Northern California Diabetes Registry, свидетельствующие о повышении риска рака мочевого пузыря на 40% среди больных, получавших пиоглитазон более 2 лет [1]. Последующий анализ этой же когорты пациентов с поправкой на альбуминурию заметно уменьшил риск рака мочевого пузыря у больных диабетом на фоне терапии пиоглитазоном, что требует уточнения причин расхождения полученных результатов. Среди предполагаемых причин возможны диагностические погрешности, частый скрининг пациентов на альбуминурию, более частое выявление субклинического рака мочевого пузыря [9].

3.3. Инсулинотерапия

Лица как с СД 1 типа, так и достаточно много пациентов с СД 2 типа нуждаются в заместительной инсулинотерапии с целью профилактики и лечения гипергликемии. Благодаря методам молекулярной биологии, в частности рекомбинантным технологиям, созданы рекомбинантные аналоги человеческого инсулина, заменившие в клинической практике свиной и бычий инсулин в 80-е гг. прошлого столетия. Аналоги инсулина усовершенствовались в своем физиологическом профиле действия, связанном с приемом пищи, и с целью профилактики гипогликемии. Сегодня в клинической практике применяются аналоги инсулина быстрого и пролонгированного действия [17].

Аналог инсулина, не использующийся в клинической практике, известный как AspB10, имеет в 10-м положении В-цепи молекулы аминокислотную замену гистидина на аспарагин. Этот аналог инсулина способен вызывать спонтанные опухоли молочных желез у самок крыс в эксперименте и отличается митогенной активностью *in vitro* в культуре раковых клеток молочной железы человека и клеток злокачественных опухолей толстого кишечника и молочной железы экспериментальных животных [11].

Для понимания механизмов, опосредующих митогенные эффекты AspB10 инсулина, были выполнены исследования *in vitro* и *in vivo*. Изначально предполагалось, что митогенные эффекты AspB10 инсулина обусловливаются большим его сродством к рецептору ИПФР, чем человеческого инсулина. В клонах раковых клеток молочной железы человека AspB10 инсулин продемонстрировал более длительное формирование инсулинового рецептора и более интенсивное фосфорилирование ингибирующих этот процесс белков. В исследованиях *in vivo* на моделях животных с алиментарно индуцированным ожирением и животных без ожирения, но с ГИ, имплантированные клоны раковых клеток опухоли толстого кишечника и молочной железы морской свинки дали интенсивный рост на фоне инъекций AspB10 инсулина. В раковых клетках опухоли молочной железы *in vivo* обнаружено более интенсивное фосфорилирование инсулинового рецептора, нежели рецептора ИПФР под влиянием инъекций AspB10 инсулина. Приведенные экспериментальные данные позволяют заключить, что, вероятно, митогенные эффекты AspB10 инсулина опосредуются как более высоким его сродством к инсулиновому рецептору, так и более пролонгированным фосфорилированием самого рецептора и ингибирующих рецептор протеинов. Поэтому при разработке новых аналогов инсулина важно тестировать аналог не только на сродство к рецептору ИПФР и инсулина, но и на активацию сигнальных для инсулинового рецептора белков [22].

Заключение

Лица с ожирением и СД 2 типа подвержены более высокому риску развития и смерти от злокачественной онкопатологии. Этот риск ассоциируется с метаболическими нарушениями, наблюдающимися при ожирении и СД 2 типа. Предметом продолжающихся исследований сегодня остается выделение главных метаболических факторов, инициирующих и ускоряющих рост опухолевой ткани.

Известные сегодня патогенетические взаимосвязи между ожирением, диабетом и злокачественной онкопатологией требуют более углубленного изучения и своевременной элиминации. Актуальными современными направлениями исследований являются: роль активации инсулинового рецептора в развитии рака; вклад липидов в рост раковой опухоли и ее метаболизм; роль дисбиоза кишечника в патогенезе ожирения, диабета и онкопатологии; участие конечных продуктов гликации белков в канцерогенезе и роль новых адипокинов в прогрессировании опухолевого роста. Разрешение этих актуальных проблем позволит выделить факторы с целенаправленным воздействием для снижения темпов опухолевого роста, а также уточнить, какие виды злокачественных опухолей наиболее чувствительны к метаболическим факторам, промотирующим опухолевый рост в условиях ожирения и диабета. У лиц с нарушением обмена веществ важно идентифицировать специфические мутации в раковых клетках, делающих последние чувствительными к факторам прогрессирования опухолевого роста. В результате такой идентификации можно будет уточнить, какие виды злокачественных опухолей

наиболее вероятно ответят на коррекцию метаболических нарушений.

Важное место как сегодня, так и в будущем должны занять клинические исследования по изучению последствий коррекции метаболических нарушений у лиц с ожирением и диабетом (бариатрическая хирургия, антидиабетическая медикаментозная терапия) на снижение опухолевого роста. Поскольку ожирение и диабет угрожают сегодня всемирной эпидемией, чрезвычайно актуальной является ускоренная разработка стратегий, направленных на снижение развития опухолей и смертности от онкопатологии у лиц с метаболическими нарушениями.

Конфликта интересов нет.

Список литературы

1. Adil M., Khan R.A., Ghosh P. et al. Pioglitazone and risk of bladder cancer in type 2 diabetes mellitus patients: a systematic review and meta-analysis of observational studies using real world data // Clin. Epidem. Global Health.— 2018.— Vol. 6.— № 2.— P. 61—68.
2. Ahern T.P., Hankinson S.E., Willett W.C. et al. Plasma C-peptide, mammographic breast density, and risk of invasive breast cancer // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prevention.— 2013.— Vol. 22.— P. 1786—1796.
3. Autier P., Koechlin A., Boniol M. et al. Serum insulin and C-peptide concentration and breast cancer: a meta-analysis // Cancer Causes Control.— 2013.— Vol. 24.— P. 873—883.
4. Barbosa-Desongles A., Hernandes C., De Torres I. et al. Diabetes protects from prostate cancer by downregulating andgogen receptor: new insights from LNCaP cells and PAC 120 mouse model // PloS One.— 2013.— Vol. 8.— P. e74179.
5. Blunt S.K., Mohr A.M., Bailey J.M. et al. Rosiglitazone and gemoitabine in combination reduces immune suppression and modulates T cell proliferations in pancreatic cancer // Cancer Immunol. Immunother.— 2013.— Vol. 62.— P. 225—236.
6. Boutari Ch., Mantzoros Ch.S. Inflammation: a key player linking obesity with malignancies // Metab. Clin. Experim.— 2018.— Vol. 81.— P. A3—A6.
7. Chang S-C., Yang W-C.V. Hyperglycemia, tumorogenesis, and chronic inflammation // Critical Reviews in Oncology // Hematology.— 2016.— Vol. 108.— P. 146—153.
8. De Beer J.C., Liebenberg L. Does cancer risk increase with HbAlc independent of diabetes? // Br.J.Cancer.— 2014.— Vol. 110.— P. 2361—2368.
9. Dolin P. Pioglitazone: bladder cancer and detection bias // J. Diabetes.— 2014.— Vol. 6.— P. 193—194.
10. Front-Burgada J., Sun B., Karin M. Obesity and cancer: the oil that feeds the flame // Cell. Metab.— 2016.— Vol. 23.— N 1.— P. 48—62.
11. Gallagher E.J., Alikhani N., Tobin-Hess A. et al. Insulin receptor phosphorylation by endogenous insulin or the insulin analog Asp10 promotes mammary tumor growth independent of the IGF-I receptor // Diabetes.— 2013.— Vol. 62.— P. 3553—3560.
12. Gallagher E.J., LeRoith D. Obesity and diabetes: the increased risk of cancer and cancer-related mortality // Physiol. Rev.— 2015.— Vol. 95.— P. 727—748.
13. Gaudet M.M., Carter B.D., Patel A.V. et al. Waist circumference, body mass index, and postmenopausal breast cancer in the Cancer Prevention Study-II Nutrition Cohort // Cancer Causes Control.— 2014.— Vol. 25.— P. 737—745.
14. Gristina V., Cupri M.G., Torchio M. et al. Diabetes and cancer: a critical appraisal of the pathogenetic and therapeutic links (Review) // Intern. J. Oncol.— 2014.— Vol. 399.— P. 131—136.
15. Gutierrez-Salmeron M., Chocarro-Calvo A., Garcia-Martinez J.M. et al. Epidemiological bases and molecular mechanisms linking obesity, diabetes and cancer // Endocrinol. Diabetes Nutr.— 2017.— Vol. 64.— P. 109—117.
16. Harding J.L., Shaw J.E., Peeters A. et al. Cancer risk among people with type 1 and type 2 diabetes: disentangling associations, detection bias, and reverse causation // Diabetes Care.— 2015.— Vol. 38.— N 2.— P. 264—270.
17. Home Ph. Insulin therapy and cancer // Diabetes Care.— 2013.— Vol. 36 (Suppl. 2).— P. S240—S244.
18. Howe L.R., Subbaramaiah K., Hudis C.A., Dannenberg A.J. Molecular pathways: adipose inflammation as a mediator of obesity-associated cancer // Clin.Cancer. Res.— 2013.— Vol. 19.— P. 6074—6083.
19. Jimenez C.G., Gtierrez-Salmeron M., Chocarro-Calvo A. et al. From obesity to diabetes and cancer: epidemiological links and role of therapies // BJC.— 2016.— Vol. 114.— P. 716—722.
20. Joost H.G. Diabetes and cancer: epidemiology and potential mechanisms // Diabetes Vasc. Dis. Res.— 2014.— Vol. 11.— N 6.— P. 390—394.
21. Kamel M., Al-Amodi H., Mukhtar M. Obesity and cancer: evidence, postulated mechanisms and prospectives // Obes. Controle Ther.— 2017.— Vol. 4.— N 1.— P. 1—11.
22. Karlstad O., Starup-Linde J., Vestergaard P. et al. Use of insulin and insulin analogs and risk of cancer — systematic review and meta-analysis of observational studies // Curr. Drug Saf.— 2014.— Vol. 8.— N 1.— P. 333—348.
23. Khan M.T., Nieuwdorp M., Backhead F. Microbal modulation of insulin sensitivity // Cell Metab.— 2014.— Vol. 20.— P. 753—760.
24. Kim S.M., Jang H., Son Y. et al. 27-Hydroxycholesterol induces production of tumor necrosis factor-alpha from macrophages // Biochem. Biophys. Res. Commun.— 2013.— Vol. 430.— P. 454—459.
25. Kim W.G., Park J.W., Willingham M.C., Cheng S.Y. Diet-induced obesity increases tumor growth and promotes anaplastic change in thyroid cancer in a mouse model // Endocrinology.— 2013.— Vol. 154.— P. 2936—2947.
26. Klop B., Elte J.W., Cabezas M.C. Dyslipidemia in obesity: mechanisms and potential targets // Nutrients.— 2013.— Vol. 5.— P. 1218—1240.
27. Lai G.Y., Giovannucci E.L., Pollak M.N. et al. Association of C-peptide and leptin with prostate cancer incidence in the Health Professionals Follow-Up Study // Cancer Causes Control.— 2014.— Vol. 25.— P. 625—632.
28. Lipscombe L.L., Chan W.W., Yun L. et al. Incidence of diabetes among postmenopausal breast cancer survivors // Diabetologia.— 2013.— Vol. 56.— P. 476—483.
29. Moy K.A., Jiao L., Freedman N.D. et al. Soluble receptor for advanced glycation end products and risk of liver cancer // Hepatology.— 2013.— Vol. 57.— P. 2338—2345.
30. Mendonca F.M., de Sousa F.R., Barbosa A.L. et al. Metabolic syndrome and risk of cancer: which link? // Metabolism.— 2015.— Vol. 64.— P. 182—189.
31. Nimptsch K., Pischon T. Body fatness, related biomarkers and cancer risk: an epidemiological perspectives // Horm. Molec. Clin. Invest.— 2015.— Vol. 22.— № 2.— P. 3—14.
32. Ohashi K., Shibata R., Murohara T., Ouchi N. Role of anti-inflammatory adipokines in obesity-related diseases // Trends Endocrinol. Metab.— 2014.— Vol. 25.— P. 348—355.
33. Onitilo A.A., Stankowsky R.V., Berg R.L. et al. Breast cancer incidence before and after diagnosis of type 2 diabetes mellitus in women: increased risk in the prediabetes phase // Eur. J. Cancer Prevention.— 2014.— Vol. 23.— P. 76—83.
34. Orecchioni S., Reggiani F., Talarico G. et al. The biguanides metformin and phenformin inhibit angiogenesis, local and metastatic growth of breast cancer by targeting both neoplastic and microenvironment cells // Int. J. Cancer.— 2015.— Vol. 136.— P. E534—E544.
35. Salani B., Marini C., Rio A.D. et al. Metformin impairs glucose consumption and survival in Calu-1 cells by direct inhibition of kxenokinase-II // Scientific Reports.— 2013. —Vol. 3.— P. 2070—2071.
36. Sheflin A.M., Whitney A.K., Weir T.L. Cancer-promoting effects of microbal dysbiosis // Curr. Oncol. Reports.— 2014.— Vol. 16.— P. 406—408.

37. Sheinman S.J., Rostaker R., LeRoith D. Cholesterol affects gene expression of the Jun family in colon carcinoma cells using different signaling pathways // Mol. Cell. Endocrinol.— 2013.— Vol. 374.— P. 101—107.
38. Stevens V.L., Jacobs E.J., Sun J., Gapstur S.M. No association of plasma levels of adiponectin and C-peptide with risk of aggressive prostate cancer in the Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prevention.— 2014.— Vol. 23.— P. 890—892.
39. Tahergorabi Z., Khazaei M., Moodi M., Chamani E. From obesity to cancer: a review on proposed mechanisms // Cell Biochemistry & Function.— 2016.— Vol. 34.— № 8.— P. 533—545.
40. Taylor R.A., Lo J., Ascui N., Watt M.J. Linking obesogenic dysregulation to prostate cancer progression // Endocrine Connections.— 2015.— Vol. 4.— N 4.— P. R68—R80.
41. Uzunlulu M., Caklili O.T., Oguz A. Association between metabolic syndrome and cancer // Ann. Nutr. Metab.— 2016.— Vol. 68.— P. 173—179.

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

Ожиріння, цукровий діабет і онкопатологія: популяційні й патогенетичні аспекти

Оглядову статтю присвячено обговоренню популяційних і патогенетичних аспектів взаємозв'язку між ожирінням, цукровим діабетом (ЦД) та онкопатологією, а також даних про вплив лікувальних заходів, що застосовуються в корекції ожиріння і ЦД, на зниження ризику виникнення раку.

Наведено дані популяційних досліджень, які вивчали ризик захворюваності онкопатологією й смертність від онкопричин серед осіб з ожирінням і ЦД. Важливе місце відведено обговоренню асоціації онкоризику з метаболічними порушеннями, що спостерігаються при ожирінні й ЦД 2 типу, а також механізмів, які пов'язують ожиріння і ЦД 2 типу з онкопатологією.

Наведено результати мета-аналізів досліджень, які вивчали вплив зниження ваги тіла на онкоризик, а також дані експериментальних досліджень щодо вивчення можливостей антидіабетичної терапії в зниженні ризику розвитку й прогресування онкопатології.

Підкреслюється важливість виділення головних метаболічних факторів, що ініціюють й прискорюють ріст пухлинної тканини, з метою їх своєчасної елімінації.

Ключові слова: ожиріння, цукровий діабет, рак, епідеміологія, патогенетичні механізми.

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

Obesity, diabetes mellitus and oncopathology: epidemiological and pathogenetic aspects

The review article is devoted to discussion of epidemiological and pathogenetic aspects of relationship between obesity, diabetes mellitus (DM) and oncopathology as well as to discussion of the data about the influence of therapeutical measures used in correction of obesity and DM on reduction of cancer risk.

The data from epidemiological investigations studied a risk of oncomorbidity and mortality from oncologic causes among obese and diabetic persons are adduced. The important place is paid to discussion of association of oncorisk with metabolic disorders observed in obesity and type 2 DM as well as to mechanisms linked obesity, type 2 DM and oncopathology.

The results from metaanalyses of investigations studied the influence of body weight loss on oncorisk and the data of experimental investigations studied the possibilities of antidiabetic therapy in the reduction of risk of development and progression of oncopathology are cited.

The importance to reveal the main metabolic factors initiated and accelerated tumor growth aimed to their timely elimination is emphasized.

Key words: obesity, diabetes mellitus, cancer, epidemiology, pathogenetic mechanisms.

DOI: http://doi.org/10.30978/UTJ2018-3-4-96

УДК 616.1/.4-084-085:001.32

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

Науково-практична конференція

«Профілактика та лікування неінфекційних захворювань на перехресті терапевтичних наук» в рамках «Школи терапевтів імені Л.Т. Малої»

Вісімнадцятого жовтня 2018 р. у м. Хмельницькому ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України» (м. Харків) та Департаментом охорони здоров'я Хмельницької облдержадміністрації була проведена науково-практична конференція «Профілактика та лікування неінфекційних захворювань на перехресті терапевтичних наук».

У конференції приймали участь терапевти, кардіологи, гастроентерологи, пульмонологи, нефрологи, ендокринологи, лікарі загальної практики – сімейної медицини з різних областей та міст України. Усього було зареєстровано 257 делегатів конференції.

Відкрила конференцію начальник відділу лікувально-профілактичної допомоги населенню, головний терапевт Департаменту охорони здоров'я Хмельницької облдержадміністрації *Аліна Миколаївна Костенко*.

До уваги учасників конференції були представлені сучасні дані щодо нових методів діагностики, лікування та профілактики неінфекційних захворювань.

На конференції були розглянуті наступні питання:

1. Гіпотензивна терапія пацієнтів високого кардіоваскулярного ризику при коморбідній патології (доповідач — д. мед. н., завідуючий відділом популяційних досліджень ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України» *Андрій Олексійович Несен*).
2. Сучасні підходи до діагностики та лікування ішемічної хвороби серця у хворих на цукровий діабет 2 типу (доповідач — к. мед. н., ст. наук. співр. відділу атеросклерозу та ішемічної хвороби серця ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України» *Владислав Валерійович Рябуха*.
3. Тактика діагностики та лікування хворих на хронічні обструктивні захворювання легень (доповідач — наук. співр. відділу кардіопульмонології ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України» *Олена Миколаївна Колеснікова*.

У своїй доповіді «Гіпотензивна терапія пацієнтів високого кардіоваскулярного ризику при коморбідній патології» д. мед. н. А.О. Несен зазначив, що на сьогоднішній день поширеність артеріальної гіпертензії займає лідируючі позиції серед неінфекційних захворювань. За даними Всесвітньої ліги серця, Україна посідає одне з перших місць серед країн Європи за рівнем смертності від хвороб системи кровообігу та інсультів. За даними ВООЗ, підвищений артеріальний тиск в Україні зустрічається у 54 % населення. При цьому обізнаність пацієнтів про наявність у них артеріальної гіпертензії становить близько 70 %.

При стратифікації загального кардіоваскулярного ризику базовим показником є рівень артеріального тиску (АТ), наявність ризик-факторів, ураження органів-мішеней та наявність супутньої патології (ожиріння, ішемічна хвороба серця, цукровий діабет, хронічна хвороба нирок).

Сучасними тенденціями лікування пацієнтів з високими цифрами АТ є не тільки досягнення цільових рівнів АТ, але й максимальне зниження кардіоваскулярного ризику, що досягається корекцією всіх факторів ризику, що модифікуються попередженням і уповільненням темпу прогресування та/або зменшення безсимптомного ураження органів-мішеней. Для досягнення поставлених завдань використовуються базові гіпотензивні препарати: інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту, блокатори рецепторів ангіотензину II, антагоністи кальцію, діуретики і β-адреноблокатори. Усі вони підходять для початкової і підтримуючої антигіпертензивної терапії, як у вигляді монотерапії, так і у вигляді певних комбінацій, особливо у пацієнтів високого кардіоваскулярного ризику.

У своїй доповіді А.О. Несен зазначив, що перевагу варто віддавати гіпотензивним препаратам, які є метаболічно нейтральними (не впливають на вуглеводний, ліпідний та пуриновий обмін) і мати максимальні властивості з органопротекції (кардіо-, церебро-, вазо- і нефропротекція). Як приклад, були розглянуті гіпотензивні властивості β-адреноблокатора небівололу і дигідропіридинового антагоніста кальцію – лерканідипіну.

Таким чином, при призначенні гіпотензивної терапії пацієнтам високого кардіоваскулярного ризику

при коморбідній патології, для досягнення цільових рівнів АТ призначається комбінована терапія гіпотензивними препаратами, які не чинять негативного впливу на метаболічний профіль пацієнта і мають виражені органопротекторні властивості, що сприяє не тільки досягненню цільових рівнів АТ, але і зниженню кардіоваскулярного ризику.

Старший науковий співробітник відділу атеросклерозу та ішемічної хвороби серця (ІХС) к. мед. н. В.В. Рябуха у своїй доповіді «Сучасні підходи до діагностики та лікування пацієнтів з ішемічною хворобою серця та цукровим діабетом 2 типу» акцентував увагу на необхідності ретельного аналізу скарг пацієнта та збору анамнезу, що підвищує діагностичну значимість. Були розглянуті алгоритми обстеження пацієнтів з ІХС з визначенням індивідуальної претестової ймовірності захворювання з урахуванням характеру больового синдрому в грудній клітці, статі і віку, що дозволить стратифікувати хворих за ступенем ймовірності наявності та тяжкості ІХС та визначити подальшу діагностичну стратегію. Особливу увагу було приділено показанням до інвазивних методів обстеження. Лікування пацієнтів з ІХС та цукровим діабетом (ЦД) 2 типу повинно включати рекомендації щодо зміни способу життя, контроль факторів ризику та індивідуально підібрану оптимальну медикаментозну терапію, важливими складовими якої є антитромбоцитарні препарати, статини, інгібітори АПФ/сартани і бета-блокатори після перенесеного інфаркту міокарда. Така терапія дозволяє зменшити клінічну симптоматику і попередити розвиток серцево-судинних ускладнень. На жаль, у реальній клінічній практиці лікарі первинної ланки недостатньо наполегливо акцентують увагу хворого на важливості такої терапії і нерідкі випадки, коли знижуються дози або скасовується прийом життєво необхідних препаратів, призводячи до незворотних наслідків. Одним з підходів, що підвищує прихильність пацієнтів до лікування, є скорочення кількості таблеток шляхом використання фіксованих комбінацій. Проведення реваскуляризації міокарда у пацієнтів з ІХС і ЦД є ефективною процедурою, яка дозволяє поліпшити якість життя і переносимість фізичних навантажень у пацієнтів з ІХС і ЦД. У своїй доповіді В.В. Рябуха детально зупинився на показаннях до хірургічного лікування ІХС у хворих на ЦД і подальшого ведення пацієнтів після реваскуляризації міокарда. Після виписки хворого зі стаціонару лікар повинен зробити все можливе, щоб переконати пацієнта в необхідності тривалого прийому рекомендованої терапії, що дозволить поліпшити якість життя і прогноз пацієнта з ІХС і ЦД.

Згідно GOLD 2017 «Хронічне обструктивне захворювання легень є поширеним захворюванням, яке

Відкрила конференцію Аліна Миколаївна Костенко, головний терапевт Департаменту охорони здоров'я Хмельницької облдержадміністрації

Доповідь д. мед. н. А.О. Несена «Гіпотензивна терапія пацієнтів високого кардіоваскулярного ризику при коморбідній патології»

Ст. наук. співр. відділу атеросклерозу та ішемічної хвороби серця, к. мед. н. В.В. Рябуха з доповіддю «Сучасні підходи до діагностики та лікування пацієнтів з ішемічною хворобою серця та цукровим діабетом 2 типу»

можна запобігти і лікувати, і яке характеризується персистуючими респіраторними симптомами і обмеженням швидкості повітряного потоку внаслідок аномалій дихальних шляхів і/або альвеол, і як правило, викликане значним впливом шкідливих частинок або газів», — визначила у своїй доповіді «Тактика діагностики та лікування хворих на хронічні обструктивні захворювання легень» науковий співробітник відділу кардіопульмонології О.М. Колеснікова.

Основними факторами ризику розвитку ХОЗЛ є куріння, забруднення навколишнього середовища, інфекції. При цьому відзначено «омолодження»

Наук. співр. відділу кардіопульмонології О.М. Колеснікова з доповіддю «Тактика діагностики та лікування хворих на хронічні обструктивні захворювання легень»

даного захворювання. 50 % пацієнтів з ХОЗЛ знаходяться у віці молодше 65 років. Спостерігається підвищення поширеності ХОЗЛ серед осіб більш молодого віку, особливо у жінок. Старіння — усього лише одна з причин зростання ХОЗЛ. Куріння є незмінно найбільш істотним фактором ризику.

Запалення при ХОЗЛ є системним, що призводить до розвитку супутньої патології з боку серцево-судинної системи, ЦД, онкологічних процесів, депресії, анемії, остеопорозу та ін.

Стратифікація пацієнтів за групами ABCD для подальшого вибору терапії відбувається на основі оцінки симптомів (за допомогою опитувальників CAT або mMRC) та історії загострень. $ОФВ_1 < 50$ % або ≥ 2 загострень протягом останнього року є індикаторами високого ризику подальших загострень. Дані спірометрії, разом з симптомами та історією загострень, залишаються важливим аспектом діагностики, прогнозу та рішення про інші необхідні терапевтичні підходи.

У світі і в Україні зберігається проблема гіподіагностики ХОЗЛ, причинами якої найчастіше бувають пізнє звернення до лікаря (задишка – основний симптом ХОЗЛ, з'являється через 8—10 років від початкових проявів), недостатнє сприйняття пацієнтами тяжкості свого стану (35,7 % пацієнтів з вкрай тяжкою задишкою охарактеризували свій стан як легкий або середнього ступеня тяжкості), недооцінка лікарем факторів ризику у пацієнта (куріння активне і пасивне, приготування їжі на газу, промислові та професійні шкідливості і т.д.), відсутність спірометричної діагностики.

Основними завданнями при лікуванні ХОЗЛ є зменшення симптоматики, поліпшення якості життя, попередження і лікування захворювань, зниження смертності. Основними препаратами для лікування ХОЗЛ є тривалодіючи бронходилататори (тривалодіючі β_2-агоністи і тривалодіючі холінолітики, а також їх комбінації). Розглянуто роль інгаляційних кортикостероїдів у терапії ХОЗЛ. Крім того, представлений алгоритм фармакотерапії ХОЗЛ, в якому йде акцент у бік більш персоналізованого підходу зі стратегією ескалації або деескалації терапії в рамках групи пацієнтів.

За результатами обговорювання питань конференція прийняла наступні положення:

1. З метою ознайомлення лікарів первинної ланки охорони здоров'я з новітніми технологіями щодо профілактики, діагностики і лікування неінфекційних захворювань та подальшого їх впровадження в клінічну практику вважати доцільним проведення науково-практичних конференцій в рамках «Школи терапевтів імені Л.Т. Малої» співробітниками ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України» на базі лікувальних закладів Хмельницької області.
2. Для досягнення цільових цифр артеріального тиску та зниження кардіоваскулярного ризику рекомендувати лікарям призначати пацієнтам високого кардіоваскулярного ризику з коморбідною патологією комбінацію гіпотензивних препаратів, які не впливають на метаболічний профіль пацієнта та мають виражені органопротекторні властивості.
3. Враховуючи велику розповсюдженість та прогресуючий перебіг ішемічної хвороби серця у хворих на цукровий діабет 2 типу, велику частоту ускладнень, лікарі практичної охорони здоров'я повинні застосовувати сучасні протоколи лікування даної патології з урахуванням форми та стадії хвороби.
4. Звернути увагу лікарів первинної ланки Хмельницької області на застосування сучасних алгоритмів діагностики та лікування хронічних обструктивних захворювань легень, що буде сприяти підвищенню ефективності діагностики та лікування пульмонологічних хворих.

Резолюцію прийнято одноголосно.

«Школа терапевтів Л.Т. Малої» — це не тільки підвищення рівня професійної освіти лікарів України, але й впровадження новітніх наукових розробок Інституту терапії в роботу лікувально-профілактичних закладів країни, так в Хмельницькій області було впроваджено 33 наукові розробки: з них 20 на базі Хмельницької обласної лікарні та 13 нововведень в Хмельницькому кардіодиспансері, що є важливим напрямком діяльності Інституту.

Підготували О.В. Колеснікова, А.О. Несен, Н.А. Ярина, В.В. Рябуха, О.М. Колеснікова
ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», Харків

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 англомовного 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 УКПІПТ 1996 (спрощений) за посиланням http://www.translit.kh.ua/?geo. Транслітерацію з російської мови можна зробити за посиланням http://ru.translit.net/?account=bsi. Наприкінці потрібно вказувати унікальний цифровий ідентифікатор статті DOI, якщо такий є. Перевірити наявність у статті ідентифікатора DOI можна на сайтах http://search.crossref.org чи http://www/citethisforme.com. Для отримання інформації щодо DOI потрібно ввести в пошуковий рядок назву статті англійською мовою.

Усі наукові статті, що надійшли до редакції, підлягають рецензуванню та редагуються відповідно до умов публікації в журналі. Для всіх статей визначається рівень унікальності авторського тексту за допомогою програмного забезпечення, що встановлює рівень унікальності статті (Unplag: https://ua.unplag.com/freeplagiarismchecker). Редакція залишає за собою право змінювати стиль оформлення статті. За необхідності стаття може бути повернена авторам для доопрацювання та відповідей на запитання.

Коректура авторам не висилається, вся додрукарська підготовка проводиться редакцією за авторським оригіналом. Відхилені рукописи авторам не повертають.

Передрук статей можливий лише з письмової згоди редакції та з посиланням на журнал.

Статті надсилати на адресу:
01030, м. Київ, вул. М. Коцюбинського, 8а
E-mail: vitapol3@gmail.com

Зразки дублювання джерел англійською мовою

Стаття

Гаврисюк В.К., Меренкова Е.А., Гуменюк Г.Л. и др. Саркоидоз органов дыхания: эпидемиология, структура больных, результаты лечения // Укр. тер. журн.— 2014.— № 2.— С. 95—100.	Gavrysiuk VK, Merenkova EA, Gumeniuk GL i dr. Sarkoidoz organov dikhaniya: epidemiologiya, struktura bolnikh, rezultati lecheniya (Rus). Ukrainskyy terapevtichnyy zhurnal [Ukrainian Therapeutical Journal] (Ukr). 2014;2:95100.
Cutolo M. et al. Circadian melatonin and cortisol levels in rheumatoid arthritis patients in winter time: a north and south Europe comparison // Ann. Rheum. Dis. —2005. — N 64 (2). — P. 212—216. doi:10.1136/ard.2004.023416.	Cutolo M, et al. Circadian melatonin and cortisol levels in rheumatoid arthritis patients in winter time: a north and south Europe comparison. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(2):212216. doi:10.1136/ard.2004.023416.

Книжка

Зильбернагль С., Деспуполос А. Наглядная физиология / Пер. с англ. — М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2013. — 408 с.	Zilbernagl S, Despupolos A. Naglyadnaya fiziologiya / Per. s angl. BINOM. Laboratoriya znanii; 2013:408.

Ліцензійні умови використання наукової статті в «Українському терапевтичному журналі»

Ліцензіар _____

_____

_____

(ПІБ автора, співавторів)

надає Ліцензіату, видавцю «Українського терапевтичного журналу» ПП «ІНПОЛ ЛТМ», безоплатно невиключну ліцензію на використання наукової статті

_____

_____

_____

(назва статті)

згідно з нормами чинного законодавства України.

Ліцензіар гарантує, що володіє виключними авторськими правами на надану Ліцензіату наукову статтю, і передає йому такі права:

1) на опублікування статті в «Українському терапевтичному журналі»;
2) на розміщення наукової статті повністю або частково в мережі Інтернет на сайті журналу;
3) на адаптацію статті згідно з редакційними вимогами;
4) на перевірку тексту рукопису на плагіат;
5) на використання метаданих статті (назва, ПІБ авторів, анотації, бібліографічні матеріали) шляхом оброблення і систематизації, доведення до загального відома;
6) на внесення до різноманітних пошукових систем, наукометричних баз, зокрема міжнародних;
7) на передачу, зберігання й опрацювання персональних даних без обмеження строку відповідно до Закону України «Про захист персональних даних» від 01.06.2010 р.

Ліцензіар

_____

_____

(МП наукової установи,
що засвідчує підпис Ліцензіара)