

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

Роль епігенетичного віку при метаболічних захворюваннях

Неалкогольна жирова хвороба печінки: вплив гіпоксії

Лікування цукрового діабету 2 типу у первинній ланці. Положення європейських протоколів

UKRAINIAN
THERAPEUTICAL
JOURNAL
FOUNDED IN 1998



ВІТ-А-ПОЛ
видавнича група

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



**ДІАРЕЯ НА ФОНІ
ПРИЙОМУ
АНТИБІОТИКІВ^{1, 3, 4}**



**ДІАРЕЯ
МАНДРІВНИКІВ^{3, 4}**



**ЗНИЖЕНИЙ
ІМУНІТЕТ^{3, 4}**



Склад: 1 флакон Пробі́з[®] DUO містить:

Суміш спор полірезистентного
штаму *Bacillus clausii*

UBVC-07, MTCC 5472 4×10⁹ КУО;

Вода очищена 5 ml (мл)



РЕКОМЕНДОВАНО ДО ВЖИВАННЯ:

- ✓ У ВИПАДКАХ ПОРУШЕННЯ МІКРОФЛОРИ КИШЕЧНИКА ВНАСЛІДОК ЛІКУВАННЯ АНТИБІОТИКАМИ АБО ХІМІОТЕРАПЕВТИЧНИМИ ПРЕПАРАТАМИ⁴
- ✓ ЗА НЕОБХІДНОСТІ НАСИЧЕННЯ ОРГАНІЗМУ ВІТАМІНАМИ ГРУПИ В, ЗОКРЕМА В₆⁴
- ✓ ЗА НЕОБХІДНОСТІ ПОЛІПШЕННЯ ТРАВЛЕННЯ У ВИПАДКАХ ДІАРЕЇ^{1, 3, 4}
- ✓ ЗА НЕОБХІДНОСТІ ПІДВИЩЕННЯ ІМУНІТЕТУ²

Рекомендації щодо вживання:

- Флакон слід відкривати безпосередньо перед вживанням, попередньо добре струсивши.
- Суспензію вживають нерозведеною або розводять у воді чи іншій рідині (молоко, чай, сік).
- Дорослим та дітям з 12 років по 1 флакону 1-2 рази на добу через однакові проміжки часу.

1. Г. В. Бенетова «Здоров'я України». Фізіологічні підходи до збереження здоров'я профілактики захворювань у дітей. 2016 р. 2. А. Е. Абатуров, В. Л. Бабич. Імунотропна дія пробіотичних штамів *Bacillus clausii*. «Сучасна педіатрія». 2016 р. 3. В. clausii – пробіотик вибору при діарей. Jayanthi N., Ratna Sudha M. (2015) *Bacillus clausii* – The Probiotic of Choice in the Treatment of Diarrhoea. J U Phys Ther 5: 211. 4. Ю. В. Марушко, Т. В. Гишак. Клініко-інструментальне оцінювання стану кишечнику у дітей з респіраторною патологією та корекція виявлених порушень 2018 р. Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів.

Виробник. Unique Biotech Limited / Юнік Біотек Лімітед.

Адреса. Plot No.2, Phase-II, Alexandria Knowledge Park, Kolthur Village, Shameerpet Mandal, Ranga Reddy Dist, Hyderabad – 500078, India / Плот № 2, Фейз-ІІ, Александрія Ноуледж Парк, Колтур Вілледж, Шамірпет Мандал, Ранга Редді Діст, Хайдерабад – 500078, Індія.

Імпортер. ТОВ «Органосін ЛТД».

Адреса. Україна, 04112, м. Київ, вул. Авіаконструктора Ігоря Сікорського, 8, БЦ «Флора-Парк», корпус С, поверх 5. Тел. +38 0 (44) 456 99 33.

ІНУЛІН-НЕО

- відновлює мікрофлору кишківника
- підвищує стійкість до інфекцій
- підтримує імунітет
- захищає слизові оболонки
- зменшує патогенну контамінацію



Інулін-Нео 5

Вік	Режим дозування
Дорослі	2 саше на добу

- * Дозволяється розведення в соках, молоці, кашах при кімнатній температурі;
- * Курс вживання 3-4 тижні. Подальше вживання узгоджувати з лікарем.

Інулін-Нео 3

Вік	Режим дозування
діти 3-12 років	1 саше на добу
діти від 12 років	2 саше на добу

- * Дозволяється розведення в соках, молоці, кашах при кімнатній температурі;
- * Курс вживання 3-4 тижні. Подальше вживання узгоджувати з лікарем.

Інулін-Нео банка 70 г/140 г

Вік	Режим дозування
Діти від 3 років	2 чайних ложки на добу
Дорослі	2 столові ложки на добу

- * Розділити на 2 прийоми;
- * Дозволяється розведення в соках, молоці, кашах при кімнатній температурі;
- * Курс вживання 3-4 тижні. Подальше вживання узгоджувати з лікарем.

Інулін-Нео капсули №90

Вік	Режим дозування
Діти 3-12 років	1 капсула двічі або тричі на день
Діти від 12 років та дорослі	1-2 капсули тричі на день

- * Під час або до вживання їжі.
- * Курс вживання 3-4 тижні. Подальше вживання узгоджувати з лікарем.
- ¹ За потребою дозу можна збільшити до 12 капсул на добу.

№ 3 // 2020

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

DOI: 10.30978/UTJ

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

УКРАЇНСЬКИЙ ТЕРАПЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

ЗАСНОВАНИЙ У 1998 РОЦІ

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

Журнал включено до Переліку наукових фахових
видань України з медичних наук. Категорія «Б»
Додаток 5 до наказу Міністерства освіти і науки України
№ 1188 від 24.09.2020 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, PИHЦ

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 // 2020

УКРАЇНСЬКИЙ ТЕРАПЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Головний редактор Г. Д. Фадєєнко

Редакційна колегія

Абрагамович О. О. (Львів)
Бабак О. Я. (Харків) (науковий редактор)
Біловол О. М. (Харків)
Гаргін В. В. (Харків)
Гріднев О. Є. (Харків)
Дикун І. (Дукун І.) (Ессен, Німеччина)
Железнякова Н. М. (Харків)
Ісаєва Г. С. (Харків)
Іщайкін К. Є. (Полтава)
Коваль С. М. (Харків)
Колеснікова О. В. (Харків)
(заступник головного редактора)

Копиця М. П. (Харків)
Коркушко О. В. (Київ)
Крахмалова О. О. (Харків)
Наркевич Криштоф (Польща)
Несен А. О. (Харків)
Рудик Ю. С. (Харків)
Серік С. А. (Харків)
Синяченко О. В. (Лиман)
Топчій І. І. (Харків)
Чернишов В. А. (Харків)
Шалімова А. С. (Харків)

Засновники

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

Реєстраційне свідоцтво

КВ № 16646-5118ПР від 21.05.2010 р.

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

Протокол № 7 від 6.10.2020 р.

Видавець

ПП «ІНПОЛ ЛТМ»
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
ДК № 5460 від 15.08.2017 р.

Комп'ютерна верстка

В. С. Мамчич

Періодичність

4 рази на рік

Друк

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

Підписано до друку 8.10.2020 р.

Ум. друк. арк. 10,46

Формат 60 × 84/8

Папір офсет., безкислотний ∞

Друк офсет. Замовлення № 3-20Т

Тираж 1000 прим.

Адреса редакції та видавця

03179, м. Київ,
вул. Академіка Єфремова, 19а, оф. 3

Телефон

(44) 298-00-60, (44) 298-00-61

E-mail: vitapol3@gmail.com

Передплатний індекс 21931

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

Знаком □ позначена інформація про лікарські засоби для медичних працівників.

Матеріали зі знаком © друкуються на правах реклами.

За зміст рекламних матеріалів відповідають рекламодавці.

Видання призначене для фахівців галузі охорони здоров'я.

© Український терапевтичний журнал, 2020

© ПП «ІНПОЛ ЛТМ», 2020

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

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- 5 Вплив обтяженої за гіпертонічною хворобою і метаболічними розладами спадковості на деякі чинники серцево-судинного ризику в пацієнтів з гіпертонічною хворобою
В. А. Чернишов, А. О. Несен

- 15 Особливості перебігу нефропатії у хворих на цукровий діабет 2 типу: генетичні аспекти та ангіогенез
І. І. Топчій, Т. Д. Щербань, П. С. Семенових, В. Ю. Гальчінська, К. О. Савічева

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ В ТЕРАПІЇ

- 22 Пробиотики у профілактиці та лікуванні захворювань людини
Г. А. Анохіна
- 29 Роль кишечної мікробиоти в розвитку уролітиаза у пацієнтів с синдромом подразненого кишечника
І. А. Деркач, А. Э. Дорофеев, Н. Н. Руденко, А. А. Дорофеева, Ю. З. Дыня
- 37 Синдром подразненого кишечника с запором: возможности пребиотической терапии
Т. Д. Звягинцева, А. И. Чернобай

ORIGINAL RESEARCH

- The influence of family history, aggravate by essential hypertension and metabolic disorders, on some cardiovascular risk factors in patients with essential hypertension
V. A. Chernyshov, A. A. Nesen

- Features of the course of the nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus: genetic aspects and angiogenesis
I. I. Topchii, T. D. Shcherban, P. S. Semenovikh, V. Yu. Galchinska, K. A. Savicheva

THERAPY MEDICATIONS

- Probiotics in the prophylaxis and treatment of human diseases
G. A. Anokhina
- The role of intestinal microbiota in the development of urolithiasis in patients with an irritable bowel syndrome
I. A. Derkach, A. E. Dorofeyev, M. M. Rudenko, G. A. Dorofeyeva, Yu. Z. Dynia
- Irritable bowel syndrome with constipation: possibilities of prebiotic therapy
T. D. Zvyagintseva, A. I. Chernobay

**ОРГАНІЗАЦІЯ ОХОРОНИ
ЗДОРОВ'Я**

- 46 Цукровий діабет 2 типу:
положення європейських протоколів
щодо лікування і співпраці з пацієнтом
у первинній медичній практиці

Л. С. Бабінець

**ORGANIZATION
OF HEALTH CARE**

Type 2 diabetes mellitus:
provisions of the European protocols
on treatment and cooperation with the
patient in primary medical practice

L. S. Babinets

ОГЛЯДИ

- 52 Метаболічно-асоційовані захворювання
і роль епігенетики та епігенетичного віку
в їх профілактиці

**О. В. Колеснікова,
О. Є. Запровальна, А. В. Потапенко**

REVIEWS

Metabolic-associated diseases
and the role of epigenetics,
epigenetic age in their prevention

**O. V. Kolesnikova,
O. E. Zaprovalna, A. V. Potapenko**

- 61 Синдром обструктивного
апное/гіпнопное сну
та неалкогольна жирова хвороба
печінки: роль гіпоксії

О. Є. Гріднєв, О. В. Коротченко

Obstructive apnea/hypopnea syndrome
and non-alcoholic fatty liver disease:
the role of hypoxia

O. Y. Gridnyev, O. V. Korotchenko

- 67 Поширеність фібриляції передсердь
в осіб після 40 років: тихоокеанські
виклики та японські прогнози

**С. Д. Бабляк, Ю. С. Рудик,
Ю. О. Матвієнко**

Prevalence of atrial fibrillation
after 40 years old: Pacific challenges
and Japanese prognosis

**S. D. Bablyak, I. S. Rudyk,
Yu. O. Matvienko**

- 74 Cardiovascular risk factors
in patients with NAFLD
and its relationship
with the gut microbiota

O. G. Kurinna

Фактори кардіоваскулярного ризику
у хворих на неалкогольну жирову
хворобу печінки та їхній зв'язок
з мікробіотою кишечника

О. Г. Курінна

- 81 Лімфопроліферативні захворювання
крові як причина патології печінки

Г. А. Дорогавцева

Lymphoproliferative blood diseases
as a cause of liver disease

H. A. Dorogavtseva

ДО ВІДОМА АВТОРІВ

- 87 Умови публікації в «Українському
терапевтичному журналі»

FOR AUTHORS

Terms of publication
in the «Ukrainian Therapeutic Journal»

Вплив обтяженої за гіпертонічною хворобою і метаболічними розладами спадковості на деякі чинники серцево-судинного ризику в пацієнтів з гіпертонічною хворобою

Мета – уточнити вплив обтяженої за гіпертонічною хворобою (ГХ) і метаболічними розладами (МР) (надмірна маса тіла, ожиріння, цукровий діабет) спадковості на деякі чинники серцево-судинного ризику (артеріальний тиск (АТ), характеристики вісцерального ожиріння, стан ліпідного, вуглеводного і пуринового обміну) у пацієнтів із ГХ.

Матеріали та методи. У ретроспективному дослідженні проаналізовано дані обстеження 114 пацієнтів (46 (40,3%) жінок і 68 (59,6%) чоловіків віком від 23 до 74 років (середній вік – $(60,70 \pm 1,84)$ року)) з ГХ I–III стадії. Спадковий анамнез був обтяжений за ГХ і МР у 82 (71,9%) випадках. Із історій хвороб отримано дані щодо рівня систолічного і діастолічного АТ, виміряного за методом С.М. Короткова, індексу маси тіла для обчислення відсотка жирових відкладень, загальної маси жиру (ЗМЖ) та індексу маси жиру (ІМЖ), вмісту глюкози і сечової кислоти (СК) у сироватці крові, визначеного відповідно глюкозооксидазним і фосфорно-вольфрамовим методами, а також показники ліпідного спектра крові, визначені ферментативним методом на автоаналізаторі (рівень загального холестерину (ЗХС), холестерину (ХС) ліпопротеїдів високої густини (ХС ЛПВГ), тригліцеридів (ТГ)). Вміст ХС у складі ліпопротеїдів дуже низької густини та низької густини (ХС ЛПНГ), ХС у складі не-ЛПВГ (ХС не-ЛПВГ) розраховували за відомими формулами. Додатково розраховували співвідношення ХС ЛПНГ/ХС ЛПВГ, ЗХС/ХС ЛПВГ, ХС не-ЛПВГ/ЗХС, ТГ/ХС ЛПВГ і \ln (ТГ/ХС ЛПВГ). Для виявлення інсулінорезистентності (ІР) у м'язах обчислювали тригліцеридглюкозний індекс.

Результати. Встановлено, що обтяжена за ГХ і МР спадковість за лінією матері чи обох батьків асоціюється з більш вираженим підвищенням систолічного АТ, ніж необтяжена. У чоловіків з обтяженою за обома батьками спадковістю наявність МР у матері більшою мірою асоціюється з підвищенням діастолічного АТ у пробанда. У жінок більшою мірою, ніж у чоловіків, обтяжена за МР у обох батьків спадковість робить внесок у підвищення ЗМЖ і ІМЖ. Більше підвищення ІМЖ у пробанда асоціюється з наявністю МР у матері. У пацієнтів з ГХ обтяжена за МР спадковість порівняно з необтяженою асоціюється з гіперхолестеринемією (ГХС) і порушенням зворотного транспорту ХС, про що свідчить підвищення величини співвідношень ЗХС/ХС ЛПВГ і ХС ЛПНГ/ХС ЛПВГ за рахунок зростання сироваткових рівнів ЗХС та ХС ЛПНГ, а також збільшення вмісту в сироватці крові ХС не-ЛПВГ в осіб з обтяженою за МР спадковістю. У пробандів жінок порівняно з чоловіками з обтяженим за МР спадковим анамнезом ГХС є більш вираженою і асоціюється з підвищенням вмісту СК у сироватці крові. Генетичним чинником, який визначає вираженість ГХС у жінок, є сімейний анамнез з наявністю МР в обох батьків. У пацієнтів із ГХ виявлено також асоціацію обтяженої за матір'ю спадковості з ГХС та підвищенням сироваткового вмісту СК у пробанда.

Висновки. Обтяжена за ГХ і МР спадковість асоціюється з такими чинниками серцево-судинного ризику, як підвищення АТ, збільшення ЗМЖ та ІМЖ у поєднанні з ГХС, порушенням зворотного транспорту ХС і підвищенням сироваткового вмісту СК у пробандів з ГХ та ІР.

Ключові слова:

спадковість, метаболічні розлади, гіпертонічна хвороба, серцево-судинний ризик.



**В. А. Чернишов,
А. О. Несен**

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

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

**Чернишов
Володимир Анатолійович**

д. мед. н., пров. наук. співр. відділу клінічної епідеміології неінфекційних захворювань

61039, м. Харків,
просп. Любові Малої, 2а
Тел. (57) 373-90-66

Стаття надійшла до редакції
8 вересня 2020 р.

Взаємодія генів з чинниками довкілля впливає на антропометричні показники, складові кардіо-метаболического і серцево-судинного ризику. Актуальним є вивчення впливу складових способу життя людини і чинників довкілля на функцію, експресію та регуляцію генів, які відповідають за схильність організму до розвитку хвороби [21].

Згідно з даними сімейних і близнюкових досліджень, складові метаболічного синдрому (МС) відрізняються високою ймовірністю успадкування (> 50% для кожного компонента синдрому) [12].

Виділяють головні гени (олігогени) і полігени. Порівняно рідкісні мутації в головних генах спричиняють такі спадково зумовлені захворювання, як сімейна гіперхолестеринемія, ювенільний цукровий діабет (ЦД), деякі види анемії тощо. Зміни (поліморфізми) полігенів не завжди виявляються за патології, вони трапляються також у здорових осіб. Подібні полігени можна розглядати лише як гени схильності до певного мультифакторного захворювання, для розвитку якого потрібні деякі чинники довкілля або інші додаткові умови [3]. Так, у регуляції артеріального тиску (АТ) беруть участь 75–150 генів. Ймовірність поліморфізму деяких генів (або окремих їх нуклеотидів), здатних спричинити артеріальну гіпертензію (АГ), є дуже високою. Це пояснює, чому поширеність есенціальної АГ або гіпертонічної хвороби (ГХ) є великою [14, 16].

Навіть невеликі генетично зумовлені варіації певних нуклеотидних поліморфізмів та їх комбінацій, які контролюють ліпідний гомеостаз, можуть призвести до дисліпідемічного стану [6].

Генетична схильність до ожиріння є також гетерогенною. Рідкісні мутації олігогенів або хромосомні аберації зазвичай спричиняють виникнення раннього ожиріння з трансформацією в морбідний фенотип. Відомі мутації близько 24 генів, які спричиняють моногенне ожиріння [11]. Для більшості представників популяції ожиріння – це мультифакторний і полігенний метаболічний розлад (МР), за якого численні спільні генетичні мутації не чинять вираженого впливу на схильність до швидкого збільшення маси тіла (відомо понад 200 таких спільних генетичних мутацій). Взаємодія цих мутацій з чинниками довкілля та складовими способом життя людини визначає ступінь ожиріння [15]. Найсильнішими традиційними чинниками ризику (ЧР) ожиріння у дорослих вважають наявність ожиріння у батьків та у дорослої людини з дитинства [11].

Порушення пуринового обміну тісно асоціює зі зниженням чутливості тканин до інсуліну, ожирінням, ЦД 2 типу, МС, і зазнають впливу не

лише складових способу життя людини (нераціональне харчування, тютюнопаління, споживання алкоголю), а й генетичних чинників з високим коефіцієнтом успадкування ознаки (0,73) [12, 21].

Отже, обтяжена за ГХ і МР спадковість може відігравати роль у виникненні певного метаболічного фенотипу у пацієнтів з АГ.

Мета дослідження – уточнити вплив обтяженої за гіпертонічною хворобою і метаболічними розладами (надлишкова маса тіла, ожиріння, цукровий діабет) спадковості на деякі чинники серцево-судинного ризику (артеріальний тиск, характеристики вісцерального ожиріння, стан ліпідного, вуглеводного і пуринового обміну) у пацієнтів з гіпертонічною хворобою.

Матеріали та методи

Проведено ретроспективне дослідження за даними історій хвороби 114 пацієнтів (46 (40,3%) жінок і 68 (59,6%) чоловіків віком від 23 до 74 років (середній вік – $(60,7 \pm 1,84)$ року)) з ГХ I–III стадії, які перебували на обстеженні та лікуванні у клініці Національного інституту терапії імені Л. Т. Малої НАМН України. Спадковий анамнез був обтяжений за ГХ і МР у 82 (71,9%) пацієнтів.

Із історій хвороби отримано результати антропометричних вимірювань. Надлишковою вважали масу тіла, якщо індекс маси тіла (ІМТ) становив $25,0–29,9$ кг/м², ожирінням – ІМТ > 30 кг/м².

Для діагностики вісцерального ожиріння (ВО) додатково обчислювали відсоток жирових відкладень (ВЖВ) [22].

Для чоловіків:

$$\text{ВЖВ} = 1,2 \cdot \text{ІМТ} + 0,23 \cdot \text{Вік} - 16,2;$$

для жінок:

$$\text{ВЖВ} = 1,2 \cdot \text{ІМТ} + 0,23 \cdot \text{Вік} - 5,4.$$

У чоловіків наявність ВО підтверджували при ВЖВ > 25%, у жінок – при ВЖВ > 32% [23].

Загальну масу жиру (ЗМЖ) розраховували за формулою [22]:

$$\text{ЗМЖ} = \text{ВЖВ} \cdot \text{маса тіла (кг)} : 100.$$

Індекс маси жиру (ІМЖ) як показник внеску жирової тканини у величину ІМТ знаходили за формулою [20]:

$$\text{ІМЖ (кг/м}^2\text{)} = (\text{ВЖВ} \cdot \text{ІМТ}) : 100.$$

З урахуванням обраних для чоловіків і жінок величин ВЖВ при ВО та верхньої межі нормального значення ІМТ ($24,9$ кг/м²) наявність ВО у чоловіків підтверджували при ІМЖ > $6,2$ кг/м², у жінок – при ІМЖ > $7,94$ кг/м².

Із історій хвороби також отримано дані щодо рівня систолічного (САТ) і діастолічного артеріального тиску (ДАТ). Для вимірювання АТ використано метод С. М. Короткова.

Вміст глюкози в сироватці крові натще визначали глюкозооксидазним методом, сечової кислоти (СК) — фосфорно-вольфрамовим методом. Гіперглікемією вважали рівень глюкози в сироватці крові $> 5,6$ ммоль/л, гіперурикемією — підвищення вмісту СК у жінок $> 0,360$ ммоль/л, у чоловіків $> 0,420$ ммоль/л.

Для аналізу стану ліпідного обміну проаналізовано показники ліпідограми. Зразок крові отримували із ліктвової вени вранці натще не раніше 12 год після їди та обробляли ферментативним методом на автоаналізаторі. Ліпідограма хворих містила 6 показників: загальний холестерин (ЗХС), холестерин (ХС) ліпопротеїдів високої густини (ЛПВГ), тригліцериди (ТГ), ХС ліпопротеїдів дуже низької густини (ЛПДНГ), ХС ліпопротеїдів низької густини (ЛПНГ) і коефіцієнт атерогенності (КА).

Критеріями дисліпідемії вважали рівні ЗХС $> 4,5$ ммоль/л, ТГ $> 1,7$ ммоль/л, ХС ЛПВГ $< 1,0$ ммоль/л у чоловіків та $< 1,2$ ммоль/л у жінок і ХС ЛПНГ $> 2,6$ ммоль/л [5].

Для детальнішої характеристики ліпідного обміну додатково визначали вміст ХС у складі не-ЛПВГ (різниця між рівнями ЗХС і ХС ЛПВГ) та величину ліпідних співвідношень, які дають змогу оцінити функціонування ліпідотранспортних систем: прямого і зворотного транспорту ХС (ХС ЛПНГ/ХС ЛПВГ, ХС не-ЛПВГ/ЗХС та ЗХС/ХС ЛПВГ) і ліпопротеїдліполізу (ТГ ХС ЛПВГ та \ln (ТГ/ХС ЛПВГ) — атерогенний індекс сироватки крові (АІСК), які тісно асоціюються з інсулінорезистентністю (ІР)).

Для визначення ІР м'язової тканини обчислювали тригліцерид-глюкозний індекс (ТГГІ) за формулою [7]:

$$\ln [\text{ТГ}(\text{мг/дл}) \cdot \text{глюкоза натще}(\text{мг/дл})] : 2.$$

Для переведення концентрацій ТГ і глюкози із ммоль/л у мг/дл використано відповідні коефіцієнти 88,6 та 18,0. З урахуванням діагностичних критеріїв МС за визначенням Міжнародної діабетичної федерації (ІДФ, 2009) (ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л (150 мг/дл) і глюкоза натще $\geq 5,6$ ммоль/л (100 мг/дл)) величину ТГГІ $> 4,81$ вважали ознакою ІР у м'язах.

З метою запобігання впливу на параметри, які аналізували в дослідженні, лікарських засобів із історій хвороби вибирали дані обстеження пацієнтів до призначення їм медикаментозної терапії.

Статистичну обробку результатів здійснено за допомогою пакета прикладних програм SPSS 17.0. Кореляційні зв'язки між показниками, які досліджували, визначали за коефіцієнтом кореляції Пірсона (r). Статистично значущими вважали результати, для яких рівень значущості (p) не перевищував 0,05.

Результати та обговорення

Клінічну характеристику хворих на ГХ наведено в табл. 1, дані якої свідчать, що складові нездорового способу життя (тютюнопаління, споживання алкоголю, низька фізична активність) поряд з кардіометаболічними чинниками ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ) (порушення толерантності до глюкози, ЦД 2 типу, діабетична нефропатія, патологія щитоподібної залози, неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП), менопауза) беруть участь у реалізації кардіоваскулярного фенотипу пацієнтів (ураження органів-мішеней, асоційоване з ГХ (II–III стадії хвороби), підвищення рівня

Таблиця 1. Клінічна характеристика хворих на гіпертонічну хворобу залежно від обтяженості спадкового анамнезу ($n = 114$)

Показник	Необтяжений (n = 32)	Обтяжений (n = 82)
Чоловіки	20 (17,5%)	48 (42,1%)
Жінки	12 (10,5%)	34 (29,8%)
Середній вік, роки	62,53 \pm 1,77	58,80 \pm 1,91
Тютюнокуріння	3 (2,6%)	11 (9,6%)
Споживання алкоголю	22 (19,3%)	49 (43,0%)
Низька фізична активність	29 (25,4%)	73 (64,0%)
ГХ, стадія		
I	3 (2,6%)	1 (0,9%)
II	20 (17,5%)	63 (55,3%)
III	9 (7,9%)	18 (15,8%)
ГХ, ступінь		
1	1 (0,9%)	1 (0,9%)
2	18 (15,8%)	31 (27,2%)
3	13 (11,4%)	50 (43,8%)
ІХС, стенокардія, функціональний клас		
I	3 (2,6%)	2 (1,7%)
II	8 (7,0%)	15 (13,1%)
III	3 (2,6%)	6 (5,3%)
ЦД 2 типу	9 (7,9%)	30 (26,3%)
НАЖХП		
Стеатоз	28 (24,6%)	54 (47,4%)
Стеатогепатит	4 (3,5%)	19 (16,7%)
Кардіоваскулярні події в анамнезі	3 (2,6%)	12 (10,5%)
Порушення толерантності до глюкози	1 (0,9%)	5 (4,4%)
Діабетична нефропатія	0 (0,0%)	12 (10,5%)
Патологія щитоподібної залози	6 (5,3%)	28 (24,6%)
Хронічний панкреатит	19 (16,7%)	59 (51,7%)
Менопауза	11 (9,6%)	30 (26,3%)

АТ (ступінь 2–3), наявність ішемічної хвороби серця (ІХС) з прогресуванням коронарної недостатності (II–III функціональний клас стенокардії напруження), виникнення кардіоваскулярних подій в анамнезі).

Детальніший аналіз медичної документації виявив, що обтяжений за ГХ і МР спадковий анамнез асоціюється з більш вираженим підвищенням САТ, ніж необтяжений ((171,47 ± 2,60) і (162,81 ± 2,59) мм рт. ст.; +5,3 %; $p < 0,05$). Причому у пробандів з обтяженим за матір'ю та обома батьками спадковим анамнезом відзначено вищий рівень САТ, ніж у хворих без обтяженого за ГХ і МР спадкового анамнезу ((174,32 ± 1,51), (170,92 ± 2,79) і (162,81 ± 2,59) мм рт. ст. відповідно; +7,1 % ($p < 0,01$) та +5,0 % ($p < 0,05$)). Щодо гендерних відмінностей, то лише у чоловіків з обтяженим спадковим анамнезом на відміну від осіб з необтяженою спадковістю рівень САТ був на 7,5 % вище ((173,29 ± 3,24) і (161,25 ± 3,51) мм рт. ст.; $p < 0,05$).

Підвищення ДАТ було більшим у чоловіків з обтяженим за обома батьками спадковим анамнезом ((104,69 ± 1,40) мм рт. ст.) порівняно з чоловіками, в яких спадковість за ГХ і МР була обтяженою лише за батьком ((98,50 ± 2,24) мм рт. ст.; +6,3 %; $p < 0,05$). Імовірно, що в цьому випадку в підвищення ДАТ пробандів, в яких обидва батьки мали ГХ і МР, певний внесок робить спадковість, обтяжена лише за матір'ю (середній рівень ДАТ цих пробандів становив (103,18 ± 2,09) мм рт. ст. і не мав статистично значущих відмінностей з особами, спадковість яких була обтяженою лише за батьком чи обома батьками). У чоловіків з обтяженим за обома батьками спадковим анамнезом рівень ДАТ обернено пропорційно залежав від ХС ЛПВГ ($r = -0,339$; $p < 0,05$), а у пацієнтів з обтяженим за матір'ю спадковим анамнезом — прямо пропорційно із сироватковим вмістом ТГ ($r = +0,349$; $p < 0,03$). Отримані дані можуть свідчити про опосередкований вплив обтяженої щодо ГХ і МР спадковості на такий ЧР ССЗ, як АГ, через метаболічні порушення, зокрема через відхилення в сироватковому вмісті ХС ЛПВГ ((1,13 ± 0,08) ммоль/л — тенденція до наближення показника до 1,0 ммоль/л) і ТГ ((2,31 ± 0,31) ммоль/л — високий рівень показника). Отримані дані дають підставу припустити, що затримка ХС у судинній стінці підвищує відповідь судин на пресорні стимули і таким чином спричиняє підвищення АТ. Як відомо, вплив ТГ на судинний тонус реалізується через стимуляцію постсинаптичних α_1 -адренорецепторів вільними жирними кислотами, котрі залучаються в печінковий синтез ТГ [2].

Дані сімейних і близнюкових досліджень дають змогу припустити помірний ступінь успадкування такого показника, як АТ (близько 30–50 %). Наявність у пробанда обтяженого спадкового анамнезу за ГХ підвищує ризик виникнення у нього АГ у 4 рази порівняно із загальнопопуляційним [4].

У підвищення АТ роблять внесок спадкові чинники та зовнішні чинники, зокрема складові способу життя (надмірне споживання алкоголю та кухонної солі, висококалорійне харчування та низька фізична активність) [2]. Відомо також, що понад 314 генних мутацій чинять кумулятивний ефект, підвищуючи САТ на 10 мм рт. ст. в осіб, які наближаються до 50-річного віку. Механізми впливу цих мутацій на рівень АТ не з'ясовано [14].

Установлено, що нездоровий спосіб життя поряд з генетичною схильністю до ГХ асоціюється з вищим рівнем АТ і ризиком наступних кардіоваскулярних подій (підвищенню генетичного ризику на одну одиницю відповідає підвищення частоти серцево-судинних подій на 11 %). Модифікація способу життя в осіб з генетичною схильністю до підвищення АТ може сприяти зниженню частоти серцево-судинних подій у майбутньому через сприятливий вплив здорового способу життя на АТ. Особи з низьким генетичним ризиком можуть втратити спадковий захист від ССЗ у разі заміни способу життя на нездоровий [14].

Як свідчать результати сімейних досліджень, наявність ожиріння у батьків асоціюється з виявленням у їх дорослих дітей з ожирінням таких ЧР ССЗ, як дисліпідемія (27 % випадків), АГ (50 %), НАЖХП, зокрема стеатозу (31 %) і порушення толерантності до глюкози (17 %) [13].

Відомо, що в осіб з ожирінням вісцеральний жир є більшою мірою небезпечним, ніж підшкірний. Є докази того, що розподіл жиру в організмі людини контролюється генетичними чинниками. Встановлено, що такий сурогатний показник розподілу жиру, як співвідношення обводів талії та стегна, має високий рівень успадкування (близько 60 %) навіть з урахуванням ІМТ [17]. Якщо специфічні варіанти порушеного розподілу жиру в організмі людини, такі як ліподистрофії, спричиняються мутаціями певних генів, то ВО притаманна полігенна природа з впливом на неї чинників довкілля [1]. Не відомо, чи є диференційована експресія генів причиною або наслідком фенотипу ожиріння з індивідуальним варіантом розподілу жиру, але припускають, що зміни експресії системи «ген — білок» або системи «ген — функція білка», спричинені генними мутаціями, можуть призвести до різноманіття профілів розподілу жиру в організмі і, таким чином, поєднати метаболічні

порушення з ожирінням [18]. Не з'ясовано біологічних процесів, які контролюються генами, мутації в яких спричиняють порушення розподілу жирової тканини. Так, дисфункція жирової тканини через гіперплазію жирових клітин може призвести до вісцерального (інтраабдомінального) накопичення жиру або його ектопічної акумуляції. Можна припустити, що особи з генетично детермінованою дисфункцією підшкірної жирової тканини можуть бути схильними до накопичення жиру ектопічної локалізації — периваскулярної (навколо великих судин), внутрішньопечінкової, навколосерцевої та м'язової залежно від мутацій певних генних локусів [9].

Дослідження гендерних аспектів асоціації ВО у хворих на ГХ зі спадковими чинниками виявило, що незалежно від обтяженості спадкового анамнезу за ГХ і МР жінки мали більший ВЖВ порівняно з чоловіками ($p < 0,001$). У жінок без обтяженого сімейного анамнезу такі показники ВО, як ЗМЖ і ІМЖ, були статистично значущо більшими за аналогічні у чоловіків $p < 0,05$ для ЗМЖ і $p < 0,01$ — для ІМЖ) (табл. 2).

Такі самі, але більш виражені відмінності отримано в підгрупах жінок і чоловіків з обтяженим за обома батьками сімейним анамнезом (табл. 3).

Виявлено перевищення показника ЗМЖ у жінок з обтяженим за МР у обох батьків сімейним анамнезом на 26,4%, у жінок без обтяженого сімейного анамнезу — на 21,5%

($p < 0,05$), ІМЖ — відповідно на 44,1% ($p < 0,001$) і 40,1% ($p < 0,01$). Додатково виявлено збільшення ІМЖ у жінок порівняно з чоловіками на 31,0% ($p < 0,05$) у підгрупі пацієнтів з обтяженою за матір'ю спадковістю.

Отримані дані дають підставу припустити, що у жінок більшою мірою, ніж у чоловіків, обтяжена за МР у обох батьків спадковість робить внесок у підвищення ЗМЖ та ІМЖ. При цьому більший вклад у підвищення ІМЖ вносить спадковість, обтяжена за матір'ю.

У жінок і чоловіків з обтяженою за МР у обох батьків спадковістю виявлено залежність рівня САТ від ЗМЖ (у жінок $r = 0,329$; $p < 0,02$, у чоловіків $r = 0,319$; $p < 0,03$). У чоловіків з обтяженим за обома батьками спадковим анамнезом рівні САТ і ДАТ залежали від ІМЖ (для САТ $r = 0,343$; $p < 0,05$, для ДАТ $r = 0,331$; $p < 0,04$). У разі обтяженості спадкового анамнезу за матір'ю відзначено більшу залежність ХС не-ЛПВГ від ІМЖ у жінок ($r = 0,338$; $p < 0,02$) порівняно із чоловіками ($r = 0,323$; $p < 0,03$), тоді як у чоловіків порівняно з жінками сироватковий вміст ТГ більшою мірою залежав від ІМЖ ($r = 0,321$; $p < 0,05$ і $r = 0,314$; $p < 0,04$ відповідно).

Отже, отримані дані свідчать про те, що обтяжена за обома батьками спадковість може реалізувати негативний вплив на підвищення АТ через збільшення ЗМЖ і внесок жирових відкладень у підвищення ІМТ (ІМЖ). Обтяжена за матір'ю

Таблиця 2. Асоціація вісцерального ожиріння у хворих на гіпертонічну хворобу зі спадковими чинниками (гендерні аспекти) ($M \pm m$)

Показник	Необтяжений (n = 32)		Обтяжений (n = 82)	
	Чоловіки (n = 20)	Жінки (n = 12)	Чоловіки (n = 48)	Жінки (n = 34)
ІМТ, кг/м ²	30,39 ± 0,98	31,41 ± 1,17	31,48 ± 1,24	30,90 ± 1,41
ВЖВ	34,33 ± 1,26	46,89 ± 1,71*	34,53 ± 1,44	46,17 ± 2,07*
ЗМЖ, кг	32,11 ± 2,03	39,01 ± 2,61***	33,95 ± 2,85	39,41 ± 3,96
ІМЖ, кг/м ²	10,64 ± 0,72	14,91 ± 1,11**	11,09 ± 0,89	14,62 ± 1,73

Примітка. Статистично значуща різниця щодо значень показників чоловіків: * $p < 0,001$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,05$.

Таблиця 3. Показники наявності вісцеральної жирової тканини у хворих на гіпертонічну хворобу залежно від особливостей спадкового анамнезу (гендерні аспекти) ($M \pm m$)

Показник	Необтяжений (n = 32)		Обтяжений за батьком (n = 18)		Обтяжений за матір'ю (n = 37)		Обтяжений за обома батьками (n = 27)	
	Чоловіки (n = 20)	Жінки (n = 12)	Чоловіки (n = 10)	Жінки (n = 8)	Чоловіки (n = 22)	Жінки (n = 15)	Чоловіки (n = 16)	Жінки (n = 11)
ІМТ, кг/м ²	30,39 ± 0,98	31,41 ± 1,17	31,94 ± 1,92	29,83 ± 2,43	31,23 ± 0,72	30,67 ± 1,44	31,27 ± 1,07	32,21 ± 1,40
ВЖВ	34,33 ± 1,26	46,89 ± 1,71*	35,28 ± 2,20	45,57 ± 2,89**	34,24 ± 0,89	45,15 ± 1,79*	34,06 ± 1,24	47,78 ± 1,54*
ЗМЖ, кг	32,11 ± 2,03	39,01 ± 2,61***	34,22 ± 4,48	36,99 ± 5,06	33,93 ± 1,64	38,64 ± 3,64	33,69 ± 2,44	42,60 ± 3,18***
ІМЖ, кг/м ²	10,64 ± 0,72	14,91 ± 1,11**	11,64 ± 1,42	14,08 ± 2,83	10,82 ± 0,51	14,18 ± 1,20***	10,82 ± 0,73	15,59 ± 1,16*

Примітка. Статистично значуща різниця щодо значень показників чоловіків: * $p < 0,001$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,05$.

спадковість асоціюється з впливом жирових відкладень на сироваткову концентрацію ХС не-ЛПВГ, яка є маркером підвищеного вмісту в сироватці крові багатих на ТГ ліпопротеїдів та їх ремнантів і сильнішим предиктором ССЗ, ніж рівень ХС ЛПНГ [5]. Найбільшу кількість ТГ містять ЛПДНГ, концентрація ХС в яких є складовою ХС не-ЛПВГ. Відомо, що ЛПДНГ є головним субстратом для утворення високоатерогенних ЛПНГ, а атерогенність ЛПДНГ і хіломікронів зростає при ІР [22]. У пацієнтів із ГХ ІР у м'язах за величиною ТГГІ > 4,81 од. виявлено в 56 (49,1 %) випадках.

Для більшості хвороб та їх ЧР за результатами близнюкових і сімейних досліджень установленно високий рівень успадкування певної ознаки. Так, коефіцієнт успадкування для ХС ЛПНГ становить 0,61–0,83, для ТГ – 0,48–0,71, для ХС ЛПВГ – 0,62–0,75, для С-реактивного протеїну – 0,30–0,61, для СК – 0,73, для гомоцистеїну – 0,44–0,63, для ІХС – 0,4–0,6, для ЦД 2 типу – 0,7 [21].

Аналіз стану ліпідного, вуглеводного і пуринового обміну у хворих на ГХ залежно від обтяженості спадкового анамнезу (табл. 4) виявив, що обтяжена за МР спадковість спричиняє підвищення рівня ЗХС на 12,8 % ($p < 0,05$) за рахунок збільшення концентрації ХС у складі ЛПНГ на 20,4 % ($p < 0,05$), зростання вмісту ХС у складі не-ЛПВГ – на 17,5 % ($p < 0,05$), порушення зворотного транспорту ХС, про що свідчить підвищення величини співвідношення ЗХС/ХС ЛПВГ на 20,4 % ($p < 0,05$). У пацієнтів з обтяженим за МР сімейним анамнезом відзначено підвищення величини співвідношення ХС ЛПНГ/ХС ЛПВГ у середньому на 23,7 % ($p < 0,05$), що свідчить про переважання надходження ХС до судинної стінки і тканин над його виведенням.

Отримані дані дають підставу припустити, що обтяжена за МР спадковість може реалізуватися через атерогенні порушення в ліпідному спектрі крові – гіперхолестеринемію (ГХС) та неефективне функціонування системи зворотного транспорту ХС.

Не виявлено відмінностей за величиною ТГГІ, вмістом у сироватці крові глюкози та СК залежно від обтяженості спадкового анамнезу.

У жінок значно більшою мірою, ніж у чоловіків, обтяжена за МР спадковість спричиняє підвищення рівня ХС ЛПНГ у середньому на 40,2 % ($p < 0,01$), що в 5,79 разу перевищує підвищення відповідного показника у чоловіків (на 6,9 %; $p > 0,05$). При цьому ГХС у жінок з обтяженим за МР спадковим анамнезом супроводжується підвищенням ХС не-ЛПВГ у середньому на 26,5 % ($p < 0,05$) за рахунок зростання вмісту

ХС у складі ЛПНГ і асоціюється з підвищенням рівня СК у сироватці крові на 17,4 % ($p < 0,05$). Гендерних відмінностей за рівнем глюкози натще та величиною ТГГІ у хворих на ГХ залежно від обтяженості спадкового анамнезу не виявлено.

Підвищення рівня СК у жінок з обтяженим за МР спадковим анамнезом, яке поєднувалося зі збільшенням сироваткового вмісту ХС не-ЛПВГ, імовірно, опосередковується ІР (середня величина ТГГІ ($4,87 \pm 0,12$) од.) перевищувала обраний критерій 4,81 од.), з якою тісно асоціюється концентрація ХС не-ЛПВГ через зміну метаболізму аполіпопротеїдів В і Е, котрі містяться в часточках ЛПДНГ і ЛПНГ разом із сумарною фракцією їх ХС, тобто ХС не-ЛПВГ. Взаємодія аполіпопротеїдів часточок ЛПДНГ і ЛПНГ з уратами може підвищувати розчинність останніх у сироватці крові та спричиняти підвищення концентрації СК [10].

Детальніший аналіз стану ліпідного, вуглеводного та пуринового обміну з урахуванням особливостей спадкового анамнезу пацієнтів із ГХ (табл. 5) виявив, що обтяжена за матір'ю спадковість, як і спадковість, обтяжена за обома батьками, спричиняє підвищення рівня ЗХС відповідно на 15,7 % ($p < 0,05$) і 13,5 % ($p < 0,05$) за рахунок збільшення сироваткової концентрації ХС ЛПНГ на 21,7 % ($p < 0,05$) і 24,6 % ($p < 0,01$). В обох групах пацієнтів відзначено підвищення

Таблиця 4. Стан ліпідного, вуглеводного і пуринового обміну у хворих на гіпертонічну хворобу залежно від обтяженості спадкового анамнезу ($M \pm m$)

Показник	Необтяжений (n = 32)	Обтяжений (n = 82)
ЗХС, ммоль/л	5,17 \pm 0,24	5,83 \pm 0,21*
ХС ЛПВГ, ммоль/л	1,22 \pm 0,06	1,19 \pm 0,05
ТГ, ммоль/л	1,92 \pm 0,36	2,05 \pm 0,26
ХС ЛПДНГ, ммоль/л	0,86 \pm 0,16	0,92 \pm 0,12
ХС ЛПНГ, ммоль/л	3,09 \pm 0,19	3,72 \pm 0,24*
КА	3,24 \pm 0,23	3,90 \pm 0,18*
ХС не-ЛПВГ, ммоль/л	3,95 \pm 0,21	4,64 \pm 0,27*
ХС не-ЛПВГ/ЗХС	0,76 \pm 0,01	0,79 \pm 0,01*
ЗХС/ХС ЛПВГ	4,24 \pm 0,23	4,90 \pm 0,18*
ХС ЛПНГ/ХС ЛПВГ	2,53 \pm 0,17	3,13 \pm 0,22*
ТГ/ХС ЛПВГ	1,57 \pm 0,39	1,72 \pm 0,32
АІСК (ln (ТГ/ХС ЛПВГ))	0,20 \pm 0,03	0,23 \pm 0,01
Глюкоза в крові, ммоль/л	6,64 \pm 0,53	6,33 \pm 0,35
ТГГІ	4,96 \pm 0,07	4,97 \pm 0,06
СК, ммоль/л	0,321 \pm 0,011	0,352 \pm 0,017

Примітка. Статистично значуща різниця щодо значень показників у пацієнтів з необтяженим анамнезом ($p < 0,05$).

рівня ХС не-ЛПВГ відповідно на 21,3% ($p < 0,05$) і 19,0% ($p < 0,05$). Спадковість, обтяжена за матір'ю та обома батьками, асоціювалася з порушенням зворотного транспорту ХС. В обох групах пацієнтів виявлено підвищення величини співвідношення ЗХС/ХС ЛПВГ у середньому на 18,4% ($p < 0,05$) і співвідношення ХС ЛПНГ/ХС ЛПВГ відповідно на 20,9% ($p < 0,05$) та 30,0% ($p < 0,01$). Обтяжена за матір'ю спадковість у пацієнтів із ГХ, окрім ГХС, асоціювалася з підвищенням вмісту в крові СК у середньому на 15,3% ($p < 0,05$). Статистично значущих відмінностей за рівнем глюкози натще і величиною ТГГІ у пацієнтів із ГХ з урахуванням особливостей спадкового анамнезу не виявлено.

Обтяжена за матір'ю спадковість асоціювалася з наявністю ІР у пацієнтів із ГХ (ТГГІ — $4,91 \pm 0,7$). Відомо, що компенсаторна гіперінсулінемія, яка виникає внаслідок ІР, знижує екскрецію нирками СК, що спричиняє підвищення її рівня в сироватці крові [8]. Отримані дані дають підставу припустити, що обтяжена за МР спадковість за обома батьками більшою мірою асоціюється з атерогенними порушеннями в ліпідному спектрі крові пробандів, які характеризуються переважанням надходження ХС до судинної стінки і тканин над його виведенням.

Дослідження гендерних аспектів стану ліпідного, вуглеводного і пуринового обміну у хворих на ГХ залежно від особливостей спадкового анамнезу виявило, що спадковість, обтяжена за МР

в обох батьків, асоціюється з підвищенням рівня ЗХС на 28,0% ($p < 0,05$) у жінок за рахунок зростання сироваткового вмісту ХС ЛПНГ на 49,0% ($p < 0,01$) і ХС ЛПНГ у середньому на 26,3% ($p < 0,05$) у чоловіків. У жінок з ГХ і обтяженим за МР в обох батьків сімейним анамнезом відзначено підвищення сироваткової концентрації ХС не-ЛПВГ на 36,5% ($p < 0,05$) порівняно з жінками без обтяженого спадкового анамнезу. Обтяжена за обома батьками спадковість у жінок асоціюється з підвищенням величини співвідношення ХС ЛПНГ/ХС ЛПВГ у середньому на 47,7% ($p < 0,05$) і сироваткового вмісту СК на 21,7% ($p < 0,05$). Імовірно, що підвищення рівня СК у жінок з обтяженим за обома батьками спадковим анамнезом пов'язане зі спільним впливом підвищеної концентрації ХС не-ЛПВГ і переважання надходження ХС до тканин з наступною його затримкою, що відбивається на синтезі пуринового ядра *de novo*, який здійснюється на рибозо-5-фосфаті, який утворюється в пентозофосфатному шляху окиснення глюкози в печінці та сприяє синтезу жирних кислот, недостатнє окиснення яких призводить до збільшення синтезу СК в гепатоцитах [19]. При дослідженні гендерних аспектів стану вуглеводного обміну в хворих на ГХ залежно від особливостей спадкового анамнезу статистично значущих відмінностей за рівнем глюкози натще і величиною ТГГІ між підгрупами не виявлено, що, ймовірно, пов'язане з наявністю ІР у всіх залучених в аналіз осіб.

Таблиця 5. Стан ліпідного, вуглеводного і пуринового обміну у хворих на гіпертонічну хворобу залежно від особливостей спадкового анамнезу ($M \pm m$)

Показник	Необтяжений (n = 32)	Обтяжений за батьком (n = 18)	Обтяжений за матір'ю (n = 37)	Обтяжений за обома батьками (n = 27)
ЗХС, ммоль/л	5,17 ± 0,24	5,64 ± 0,31	5,98 ± 0,27*	5,87 ± 0,23*
ХС ЛПВГ, ммоль/л	1,22 ± 0,06	1,22 ± 0,07	1,19 ± 0,05	1,17 ± 0,07
ТГ, ммоль/л	1,92 ± 0,36	1,95 ± 0,24	2,31 ± 0,31	1,89 ± 0,22
ХС ЛПДНГ, ммоль/л	0,86 ± 0,16	0,88 ± 0,11	1,04 ± 0,14	0,85 ± 0,10
ХС ЛПНГ, ммоль/л	3,09 ± 0,19	3,53 ± 0,29	3,76 ± 0,25*	3,85 ± 0,19**
КА	3,24 ± 0,23	3,62 ± 0,34	4,02 ± 0,31*	4,02 ± 0,25*
ХС не-ЛПВГ, ммоль/л	3,95 ± 0,21	4,41 ± 0,31	4,79 ± 0,27*	4,70 ± 0,22*
ХС не-ЛПВГ/ЗХС	0,76 ± 0,01	0,77 ± 0,02	0,78 ± 0,01	0,79 ± 0,01*
ЗХС/ХС ЛПВГ	4,24 ± 0,23	4,62 ± 0,34	5,02 ± 0,31*	5,02 ± 0,25*
ХС ЛПНГ/ХС ЛПВГ	2,53 ± 0,17	2,89 ± 0,27	3,16 ± 0,24*	3,29 ± 0,19**
ТГ/ХС ЛПВГ	1,57 ± 0,39	1,59 ± 0,23	1,94 ± 0,44	1,61 ± 0,24
АІСК (ln (ТГ/ХС ЛПВГ))	0,20 ± 0,03	0,20 ± 0,02	0,29 ± 0,04	0,21 ± 0,01
Глюкоза в крові, ммоль/л	6,64 ± 0,53	6,48 ± 0,39	6,33 ± 0,30	6,19 ± 0,37
ТГГІ	4,96 ± 0,07	4,95 ± 0,09	5,03 ± 0,07	4,92 ± 0,06
СК, ммоль/л	0,321 ± 0,011	0,346 ± 0,018	0,370 ± 0,019*	0,339 ± 0,014

Примітка. Статистично значуща різниця щодо значень показників у пацієнтів з необтяженим анамнезом: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

Висновки

Обтяжений за ГХ і МР спадковий анамнез за лінією матері чи обох батьків асоціюється з більш вираженим підвищенням САТ, ніж необтяжений. У чоловіків з обтяженим за обома батьками сімейним анамнезом наявність МР у матері більшою мірою асоціюється з підвищенням ДАТ у пробанда.

У жінок більшою мірою, ніж у чоловіків, обтяжена за МР в обох батьків спадковість робить внесок у підвищення ЗМЖ та ІМЖ. Більше підвищення ІМЖ у пробанда асоціюється з наявністю МР у матері.

У пацієнтів з ГХ обтяжена за МР спадковість порівняно з необтяженою асоціюється з ГХС та порушенням зворотного транспорту ХС, про що свідчить підвищення величини співвідношення ЗХС/ХС ЛПВГ на 20,4 % ($p < 0,05$) і ХС ЛПНГ/ХС ЛПВГ на 23,7 % ($p < 0,05$) за рахунок зростання рівня ЗХС та ХС ЛПНГ відповідно на 12,8 і 20,4 % ($p < 0,05$), а також збільшення вмісту в сироватці крові ХС не-ЛПВГ у середньому на 17,5 % ($p < 0,05$) в осіб з обтяженим за МР спадковим анамнезом.

У жінок більшою мірою, ніж у чоловіків, обтяжена за МР спадковість спричиняє підвищення рівня ХС ЛПНГ у середньому на 40,2 % ($p < 0,01$), що в 5,79 разу перевищує підвищення показника

у чоловіків і асоціюється зі збільшенням вмісту в сироватці крові СК на 17,4 % ($p < 0,05$).

У цілому в групі пацієнтів із ГХ спадковість, обтяжена за матір'ю та обома батьками, асоціюється з ГХС і порушеннями в системі зворотного транспорту ХС. Останні більш виражені при обтяженості спадкового анамнезу за обома батьками. Обтяжена за матір'ю спадковість також асоціюється з підвищенням вмісту СК у сироватці крові на 15,3 % ($p < 0,05$).

Обтяжена за МР за обома батьками спадковість асоціюється з ГХС більшою мірою у пробандів жінок, ніж у чоловіків, і супроводжується підвищенням сироваткової концентрації ХС ЛПНГ на 49,0 % ($p < 0,01$), ХС не-ЛПВГ — на 36,5 % ($p < 0,05$), величини співвідношення ХС ЛПНГ/ХС ЛПВГ — на 47,7 % ($p < 0,05$), що свідчить про атерогенні порушення в ліпідному спектрі крові з переважанням надходження ХС до судинної стінки і тканин.

При дослідженні гендерних аспектів стану вуглеводного обміну у хворих на ГХ залежно від особливостей спадкового анамнезу статистично значущих відмінностей за рівнем глюкози натще і величиною ТГПІ між підгрупами не виявлено, що, ймовірно, пов'язане з наявністю ІР у всіх залучених в аналіз осіб.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження, редагування — В. А. Чернишов; збір та опрацювання матеріалу, написання тексту — В. А. Чернишов, А. О. Несен.

Список літератури

- Berndt S.I., Gustafson S., Magi R. et al. Genome-wide meta-analysis identifies 11 new loci for anthropometric traits and provides insights into genetic architecture // *Nat. Genet.* — 2013. — Vol. 45. — P. 501—512. doi: 10.1038/ng.2606.
- Chan Q., Stamler J., Griep L.M. et al. An update on nutrients and blood pressure // *J. Atheroscler. Thromb.* — 2016. — Vol. 23. — P. 276—289. doi: 10.5551/jat.30000.
- Chatterjee N., Shi J., Garcia-Closas M. Developing and evaluating polygenic risk prediction models for stratified disease prevention // *Nat. Rev. Genet.* — 2016. — Vol. 17. — P. 392—406. doi: 10.1038/nrg.201627.
- Ehret G.B., Caulfield M.J. Genes for blood pressure: an opportunity to understand hypertension // *Eur. Heart J.* — 2013. — Vol. 34. — P. 951—961. doi: 10.1093/eurheartj/ehs455.
- 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias // *Eur. Heart J.* — 2016. — Vol. 37. — P. 2999—3058.
- Garcia-Guistiniani D., Stein R. Genetics of Dyslipidemia // *Arg. Braz. Cardiol.* — 2016. — Vol. 106, N5. — P. 434—438. doi: 10.5935/abc.20160074.
- Hosseini S.M. Triglyceride-glucose index simulation // *J. CBR. Spring.* — 2017. — Vol. 1, N 1. — P. 11—16.
- Kanbay M., Jensen T., Solak Y. et al. Uric acid in metabolic syndrome: from an innocent bystander to a central player // *Eur. J. Intern. Med.* — 2016. — Vol. 29. — P. 3—8.
- Karastergiou K., Fried S.K., Xie H. et al. Distinct developmental signatures of human abdominal and gluteal subcutaneous adipose tissue depots // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2013. — Vol. 98. — P. 362—371. doi: 10.1210/jc.2012-2953.
- Lokanath D.A., Chandrashekariah S.A. Association of hyperuricemia and dyslipidemia — a potent cardiovascular risk factor // *JMSCR.* — 2014. — Vol. 2, N6. — P. 1261—1269. www.jmscr.igmpublication.org Impact Factor 1.1147.
- Loos R.J.F., Janssens C.J.W. Predicting polygenic obesity using genetic information // *Cell. Metabolism.* — 2017. — Vol. 25. — P. 535—543. doi: 10.1016/j.cmet.2017.02.013.
- Maen D., Ziki A., Mani A. Metabolic syndrome: genetic insights into disease pathogenesis // *Curr. Opin. Lipidol.* — 2016. — Vol. 27, N2. — P. 162—171. doi: 10.1097/MOL.0000000000000276.
- Nielsen L.A., Nielsen T.R.H., Holm J.C. The impact of familial predisposition to obesity and cardiovascular disease on childhood obesity // *Obese Facts.* — 2015. — Vol. 8. — P. 319—328. doi: 10.1159/000441375.
- Pazoki R., Dehghan A., Evangelou E. et al. Genetic predisposition to high blood pressure and lifestyle factors. Associations with midlife blood pressure levels and cardiovascular events // *Circulation.* — 2018. — Vol. 137. — P. 653—661. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030898.
- Pigeyre M., Yazdi F.T., Kaur Y., Meyre D. Recent progress in genetics, epigenetics and metagenomics unveils the pathophysiology of human obesity // *Clin. Sci.* — 2016. — Vol. 130. — P. 943—986. doi: 10.1042/CS20160136.
- Sarkar T., Singh N.P. Epidemiology and genetics of hypertension // *J. Assoc. Physic. of India.* — 2015. — Vol. 63. — P. 61—68.
- Schleinitz D., Bottcher Y., Blucher M., Kovacs P. The genetics of fat distribution // *Diabetologia.* — 2014. — Vol. 57. — P. 1276—1286. doi: 10.1007/s00125-014-3214-z.

18. Schleinitz D., Kloting N., Lindgren C.M. et al. Fat depot-specific mRNA expression of novel loci associated with waist-hip ratio // *Int. J. Obes.* — 2013. — Vol. 38, N 1. — P. 120—125.
19. Shih M.H., Lazo M., Liu S-H. et al. Association between serum uric acid and nonalcoholic fatty liver disease in the US population // *J. Formos. Med. Assoc.* — 2015. — Vol. 114. — P. 314—320. doi: 10.1016/j.jfma.2012.11.014.
20. Valentino G., Bustamante M.J., Orellana L. et al. Body fat and its relationship with clustering of cardiovascular risk factors // *Nutr. Hosp.* — 2015. — Vol. 31, N5. — P. 2253—2260. doi: 10.3305/nh.2015.31.5.8625.
21. Whitfield J.B. Genetic insights into cardiometabolic risk factors // *Clin. Biochem. Rev.* — 2014. — Vol. 35, N 1. — P. 15—36. PMID: 24659834 PMCID: PMC3961996.
22. Zaid M., Ameer F., Munir R. et al. Anthropometric and metabolic indices in assessment of type and severity of dyslipidemia // *J. Physiol. Anthropol.* — 2017. — Vol. 36. — P. 19—29. doi: 10.1186/s40101-017-0134-x.
23. Zeng Q., Dong S.Y., Sun X.N. et al. Percent body fat is a better predictor of cardiovascular risk factors than body mass index // *Braz. J. Med. Biol. Res.* — 2012. — Vol. 45, N7. — P. 591—600. doi: 10.1590/s0100-879x2012007500059.

В. А. Чернышов, А. А. Несен

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

Влияние отягощенной по гипертонической болезни и метаболическим расстройствам наследственности на некоторые факторы сердечно-сосудистого риска у пациентов с гипертонической болезнью

Цель — уточнить влияние отягощенной по гипертонической болезни (ГБ) и метаболическим расстройствам (МР) (избыточная масса тела, ожирение, сахарный диабет) наследственности на некоторые факторы сердечно-сосудистого риска (артериальное давление (АД), характеристики висцерального ожирения, состояние липидного, углеводного и пуринового обмена) у пациентов с ГБ.

Материалы и методы. В ретроспективном исследовании проанализированы данные обследования 114 пациентов (46 (40,3%) женщин и 68 (59,6%) мужчин в возрасте от 23 до 74 лет (средний возраст — $(60,70 \pm 1,84)$ лет)) с ГБ I—III стадии. Наследственный анамнез был отягощен по ГБ и МР в 82 (71,9%) случаях. Из историй болезни отбирали данные об уровне систолического и диастолического АД, измеренного методом С. Н. Короткова, индексе массы тела для вычисления процента жировых отложений, общей массы жира (ОМЖ) и индекса массы жира (ИМЖ), содержания глюкозы и мочевой кислоты (МК) в сыворотке крови, которое определяли глюкозо-оксидазным и фосфорно-вольфрамовым методами, а также показатели липидного спектра крови, определенные ферментативным методом на аутоанализаторе (уровень общего холестерина (ОХС), холестерина (ХС) липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и триглицеридов (ТГ)). Содержание ХС в составе липопротеидов очень низкой плотности, низкой плотности (ХС ЛПНП), ХС в составе не-ЛПВП (ХС не-ЛПВП) рассчитывали по известным формулам. Дополнительно определяли соотношения ХС ЛПНП/ХС ЛПВП, ОХС/ХС ЛПВП, ХС не-ЛПВП/ОХС, ТГ/ХС ЛПВП и \ln (ТГ/ХС ЛПВП). Для выявления инсулинорезистентности (ИР) в мышцах вычисляли триглицеридглюкозный индекс.

Результаты. Установлено, что отягощенная по ГБ и МР наследственность по линии матери или обоих родителей ассоциируется с более выраженным повышением систолического АД у пробандов, чем неотягощенная. У мужчин с отягощенной по обоим родителям наследственностью наличие МР у матери в большей степени ассоциируется с повышением диастолического АД у пробанда. У женщин в большей степени, чем у мужчин, отягощенная по МР у обоих родителей наследственность вносит вклад в повышение ОМЖ и ИМЖ. Большее повышение ИМЖ у пробанда ассоциируется с наличием МР у матери. У пациентов с ГБ отягощенная по МР наследственность по сравнению с неотягощенной ассоциируется с гиперхолестеринемией (ГХС) и нарушением обратного транспорта ХС, о чем свидетельствует повышение величины соотношений ОХС/ХС ЛПВП и ХС ЛПНП/ХС ЛПВП за счет возрастания сывороточного уровня ОХС и ХС ЛПНП, а также увеличения содержания в сыворотке крови ХС не-ЛПВП у лиц с отягощенной по МР наследственностью. У пробандов женщин по сравнению с мужчинами с отягощенным по МР наследственным анамнезом ГХС более выражена и ассоциируется с повышением уровня МК в сыворотке крови. Генетическим фактором, определяющим выраженность ГХС у женщин, является семейный анамнез с наличием МР у обоих родителей. У пациентов с ГБ также выявлена ассоциация отягощенной по матери наследственности с ГХС и повышением сывороточного содержания МК у пробанда.

Выводы. Отягощенная по ГБ и МР наследственность ассоциируется с такими факторами сердечно-сосудистого риска, как повышение АД, увеличение ОМЖ и ИМЖ в сочетании с ГХС, нарушением обратного транспорта ХС и повышением сывороточного содержания МК у пробандов с ГБ и ИР.

Ключевые слова: наследственность, метаболические расстройства, гипертоническая болезнь, сердечно-сосудистый риск.

V. A. Chernyshov, A. A. Nesen

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

The influence of family history, aggravated by essential hypertension and metabolic disorders, on some cardiovascular risk factors in patients with essential hypertension

Objective – to clarify the effects of family history (FH), aggravated by essential hypertension (EH) and metabolic disorders (MD) (excessive body mass, obesity, diabetes mellitus) on some cardiovascular risk factors (arterial blood pressure (ABP), characteristics of visceral obesity (VO), a state of lipid, carbohydrate and purine exchange) in patients (pts) with EH.

Materials and methods. The retrospective study has been performed with the data of clinical examination of 114 pts (46 (40.3%) females and 68 (59.6%) males) aged to 23–74 years old (average age is 60.7 ± 1.84 years old) with EH of I–III stage. FH with EH and MD was revealed in 82 (71.9%) of cases. The following data were extracted from the case histories: levels of systolic and diastolic blood pressure (SBP and DBP) measured by S.N. Korotkov's method, body mass index (BMI) total fat mass (TFM) and fat mass index (FMI), serum levels of glucose and uric acid (UA), measured by glucosoxidase and phosphovolfamic methods, respectively. Blood lipid spectrum included levels of total cholesterol (TC), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), triglycerides (TG) assessed by enzyme method with autoanalyser. Very low-density lipoprotein cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and non-HDL cholesterol (non-HDL-C), lipid ratios such as LDL-C/HDL-C, TC/HDL-C, non-HDL-C/TC, TG/HDL-C and $\ln(TG/HDL-C)$ were calculated by known formulas. Triglyceride-glucose index (TGGI) was calculated by known formula and used to reveal muscular insulin resistance (IR).

Results. It has been established that FH, aggravated with EH and MD from mother's or in both of parents' side, was associated with higher SBP elevation in proband compared with heredity without such history. In men with FH, aggravated from both of parents' side, the MD presence in mothers in the greater degrees was associated with DBP elevation in proband. The FH, aggravated by MD from both of parents' side, in women in more extent vs men contributed to the elevation of TFM and FMI. In this case a considerable elevation of FMI in proband was associated with a presence of MD in mother. In pts with EH and FH included MD compared with an absence of such history was found to be associated with hypercholesterolemia (HC) and dysfunction of reverse cholesterol transport evidenced by elevation of such lipid ratios as TC/HDL-C and LDL-C/HDL-C due to a growth of serum TC, LDL-C and non-HDL-C levels in persons with MD in FH. In female probands compared with male with FH of EH and MD there was an association of more significant HC with serum UA levels elevation. The genetic factor determined a significance of HC in female probands was a FH of MD in both parents. Among the pts with EH included in the investigation there was also an association of FH with MD in mother and HC combined with serum UA elevation in proband.

Conclusions. The history family aggravated with essential hypertension and metabolic disorders, was associated with such cardiovascular risk factors as increased blood pressure, elevated total fat mass and fat mass index in combination with hypercholesterolemia, reverse cholesterol transport dysfunction and increased serum uric acid levels in probands with essential hypertension and insulin resistance.

Key words: heredity, metabolic disorders, essential hypertension, cardiovascular risk.

Особливості перебігу нефропатії у хворих на цукровий діабет 2 типу: генетичні аспекти та ангіогенез



**І. І. Топчій,
Т. Д. Щербань,
П. С. Семенових,
В. Ю. Гальчінська,
К. О. Савічева**

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

Мета — визначити вміст фактора росту ендотелію судин (VEGF) у сироватці крові хворих на діабетичну нефропатію (ДН)-носіїв генотипів поліморфізму гена Klotho на різних стадіях захворювання та в динаміці лікування.

Матеріали та методи. Обстежено 84 (38 чоловіків і 46 жінок) хворих на цукровий діабет 2 типу, яких залежно від функціонального стану нирок розділили на дві групи: з нормальною швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ) та альбумінурією ($n = 46$) та зі зниженою ШКФ та альбумінурією ($n = 38$). Контрольну групу утворили 40 здорових осіб. Ампліфікацію ДНК і генотипування поліморфізму гена Klotho проводили методом полімеразної ланцюгової реакції в режимі реального часу. Концентрацію VEGF визначали методом імуноферментного аналізу до лікування та через 6 міс терапії (антидіабетичні препарати, блокатори ренін-ангіотензин-альдостеронової системи — інгібітор ангіотензинперетворювального фермента або блокатор рецепторів ангіотензину II та інгібітор коензим А-редуктази).

Результати. У хворих на ДН виявлено значне підвищення рівня VEGF у сироватці крові, яке мало тісний взаємозв'язок із функціональним станом нирок. Рівень VEGF становив ($162,63 \pm 0,31$) пг/мл у разі альбумінурії та нормальної ШКФ і ($367,43 \pm 36,15$) пг/мл — у разі альбумінурії та зниження ШКФ. Найбільший рівень відповіді на патогенетичне лікування відзначено в групі з початковими стадіями нефропатії: вміст VEGF зменшився на 28 %, тоді як у групі зі зниженою ШКФ — лише на 16 %.

Висновки. У носіїв гетерозиготного генотипу поліморфізму F352V гена Klotho виявлено статистично значущо нижчі рівні VEGF у сироватці крові порівняно з носіями поширеного генотипу F352F. Вміст VEGF у сироватці крові пацієнтів з ДН може бути інтегральним маркером ендотеліальної дисфункції і патологічного ангіогенезу. Через 6 міс нефропротекторної терапії відзначено статистично значуще зменшення рівня VEGF у сироватці крові в обох групах хворих на ДН.

Ключові слова:

цукровий діабет, діабетична нефропатія, фактор росту ендотелію судин, поліморфізм гена Klotho.

Цукровий діабет (ЦД) — поширене захворювання, яке зменшує очікувану тривалість життя пацієнтів на 2—12 %. Найбільша небезпека ЦД пов'язана з ускладненнями, які розвиваються внаслідок його пошкоджувальної дії на судини. Одним із таких ускладнень є діабетична нефропатія (ДН) [1, 15], яка характеризується ураженням артеріол, артерій, клубочків і каналців нирок, що призводить до розвитку гломерулосклерозу та хронічної ниркової недостатності (ХНН), яка полягає в поступовому порушенні роботи нирок аж до їх повної дисфункції [3, 13]. Найраннішим маркером ураження нирок при ЦД є мікроальбумінурія, наявність якої тісно асоціюється з подальшим прогресуванням ДН.

Аналіз даних літератури виявив, що всі стадії ДН асоціюються із серцево-судинною патологією [2, 4]. За даними численних проспективних досліджень, навіть незначне зниження функції нирок спричиняє збільшення

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Топчій Іван Іванович

д. мед. н., проф., зав. відділу профілактики та лікування хвороб нирок при коморбідних станах

E-mail: itopchii@ukr.net

61039, м. Харків,
просп. Любові Малої, 2а
Тел. (57) 373-90-90

Стаття надійшла до редакції
23 червня 2020 р.

ризиком серцево-судинної захворюваності та смерті навіть за відсутності ЦД. Показано, що поширеність серцево-судинних захворювань (ССЗ) серед хворих зі зниженою функціональною здатністю нирок на 64% вище, ніж серед осіб зі збереженою функцією. Частота серцево-судинних подій на 100 людино-років серед пацієнтів без ЦД і ХНН становила 14,1 випадку, за наявності ХНН – 35,7, а у разі поєднання ХНН і ЦД – 49,0. Поява ДН призводить до 5–8-разового підвищення смертності хворих порівняно із загальною популяцією [15]. Захворювання серцево-судинної системи є провідною причиною летального наслідку у хворих на ЦД 2 типу, які не дожили до термінальної ниркової недостатності [13]. Взаємозв'язок між ЦД і ССЗ більшість авторів розглядають з акцентом на ураження нирок. З огляду на зазначене вище, оцінка взаємозв'язку ССЗ, ЦД і ДН має важливе значення для вибору раціональної медикаментозної терапії.

Останніми роками вивчають роль у розвитку судинних ускладнень ЦД, зокрема ДН, фактора росту ендотелію судин (vascular endothelial growth factor (VEGF)). Більшість авторів розглядають його як один із ключових чинників ушкодження нирок, оскільки VEGF впливає на ангиогенез, сприяє підвищенню проникності клубочкових капілярів, активації синтезу компонентів позаклітинного матриксу та проліферації мезангіальних клітин [14].

За даними літератури, підвищення вмісту VEGF є частиною запального процесу, стимулює утворення нових судин в атеросклеротичних бляшках і спричиняє їх дестабілізацію [14]. Таким чином, рівень VEGF у сироватці крові може мати прогностичну цінність як негативний маркер [10, 14, 19]. Однак роль VEGF при ЦД та його ускладненнях остаточно не з'ясовано.

Традиційно вважають, що в основі патогенезу ДН лежить хронічна гіперглікемія, однак протягом останніх десятиліть велику увагу приділяють генетичним чинникам, які призводять до розвитку мікро- та макросудинних ускладнень. Патогенез макро- і мікроангіопатій при ЦД багатогранний і детермінований низкою генів. В цьому аспекті варті уваги дослідження ролі білка Клото та поліморфізмів його гена (Klotho) [7, 9]. У наших попередніх дослідженнях вивчено розподіл генотипів та алелей поліморфізму KL-VS (F352V, rs9536314) гена KL (Klotho) у хворих на ЦД 2 типу з нефропатією та серцево-судинними ускладненнями. Аналіз отриманих результатів показав, що наявність гетерозиготного варіанта поліморфізму F352V може мати протекторне значення щодо розвитку ниркових і судинних ускладнень у хворих на ЦД. Однак

немає даних щодо зв'язку між відповіддю на терапевтичне втручання і генетичним профілем.

Мета роботи – визначити вміст VEGF у сироватці крові хворих на діабетичну нефропатію-носіїв генотипів поліморфізму гена Klotho на різних стадіях захворювання та в динаміці лікування.

Матеріали та методи

Дослідження проведено у відділі нефрології на базі клінічного відділення гіпертензій та захворювань нирок ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України» згідно із міжнародними стандартами щодо погодженої участі пацієнтів з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінкською декларацією (1964–2013), ICH GCP (1996), директиви ЄС № 609 від 24.11.1986 р., наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Усі пацієнти підписали інформовану згоду на участь у дослідженні.

Обстежено 84 (38 чоловіків і 46 жінок) хворих на ЦД 2 типу з ознаками нефропатії (альбумінурією та зниженням швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ)), котрі перебували на лікуванні в клініці ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України».

Після первинного обстеження залежно від функціонального стану нирок пацієнтів розділили на дві групи: 1-шу – з нормальною ШКФ та альбумінурією (n = 46; 20 (43,5%) чоловіків та 26 (56,5%) жінок, вік у середньому – (57,6 ± 4,8) року); 2-гу – зі зниженою ШКФ та альбумінурією (n = 38; 18 (47,4%) чоловіків та 20 (52,6%) жінок, вік у середньому – (63,5 ± 5,6) року). Контрольну групу утворили 40 здорових осіб (19 (47,5%) чоловіків та 21 (52,5%) жінка, віком у середньому (49,6 ± 4,4) року).

Діагноз ХНН установлювали згідно із класифікацією, прийнятою на VI Національному з'їзді нефрологів України (2017). Стан компенсації ЦД оцінювали за концентрацією глікозованого гемоглобіну HbA1c.

Критерії залучення пацієнтів: наявність ЦД 2 типу, підписання інформованої згоди на участь у дослідженні. Критерії вилучення: вік менше 18 років, вагітність, декомпенсація ЦД, наявність первинної патології нирок (сечокам'яна хвороба, інфекції вивідних шляхів, уроджені аномалії нирок), термінальна стадія ниркової недостатності, тяжкі захворювання печінки, злоякісні новоутворення, захворювання системи крові, відсутність інформованої згоди.

Біохімічні та імуноферментні дослідження виконано в лабораторії імуно-біохімічних

і молекулярно-генетичних досліджень. За формулою СКД-ЕРІ (KDIGO 2012) розраховували ШКФ. Ліпідний спектр крові (загальний холестерин (ЗХС), холестерин ліпопротеїдів високої густини (ЛПВГ), тригліцериди (ТГ)) визначали ферментативним методом. Вміст холестерину ліпопротеїдів дуже низької густини (ЛПДНГ) розраховували за формулою. Вміст глікованого гемоглобіну HbA1c (%) визначали фотометричним іонообмінним методом згідно з інструкцією до набору реактивів фірми Human (Німеччина). Серцеву гемодинаміку вивчали методом кількісної ехокардіографії із розрахунками параметрів за L. Teicholz et al. (1972). Концентрацію VEGF визначали методом імуноферментного аналізу з використанням тест-системи «Вектор-Бест».

Виділення та очищення ДНК з цільної крові проводили за допомогою набору реактивів «ДНК-сорб-В» («Амплісенс», РФ) згідно з інструкцією виробника. Ампліфікацію ДНК і генотипування поліморфізму KL-VS (F352V, rs9536314) гена KL (Klotho) здійснювали методом полімеразної ланцюгової реакції в режимі реального часу з використанням набору реагентів TaqMan SNP Genotyping Assays (Assay ID C_2983037_20) і TaqMan Universal PCR Master Mix виробництва «Thermo Fisher Scientific» за допомогою «Системи детекції продуктів полімеразної ланцюгової реакції у реальному часі CFX96 Touch» (BioRad Laboratories Pte. Ltd.).

Усім хворим призначали стандартну патогенетичну терапію: антидіабетичні препарати, які забезпечували досягнення і підтримку задовільної компенсації ЦД; блокатори ренін-ангіотензин-альдостеронової системи: інгібітор ангіотензинперетворювального фермента периндоприл у дозі 4–10 мг/добу або блокатор рецепторів ангіотензину II валсартан у дозі 160–320 мг/добу та інгібітор коензим А-редуктази для корекції ліпідного обміну аторвастатин у дозі 10–20 мг/добу. Повторне обстеження пацієнтів проводили через 6 міс лікування.

Математичний аналіз метричних даних проводили з використанням методів варіаційної статистики за стандартними комп'ютерними програмами. Відмінності між групами середніх арифметичних величин та їх стандартних похибок ($M \pm m$) оцінювали за допомогою критерію Стьюдента-Фішера. Статистично значущою вважали ймовірну похибку менше 5% ($p < 0,05$). Перевірку нормальності розподілу показників здійснювали за допомогою тесту Колмогорова-Смірнова. Кореляцію між кількісними ознаками оцінювали за коефіцієнтом Пірсона. Статистичну обробку даних проводили з використанням стандартних підходів до популяційно-генетичних досліджень. Тест на

відповідність вибірки рівновазі Харді-Вайнберга виконували за допомогою критерію χ^2 . Відмінності за частотою алелей і генотипів між групами оцінювали з використанням критерію χ^2 . Для виявлення асоціації між клініко-анамнестичними показниками, генотипом і алелями застосовували мультиплікативну і адитивну моделі успадкування (тест Кохрана-Армітаджа для лінійних трендів) та розраховували відношення шансів (ВШ) з 95% довірчим інтервалом (ДІ).

Результати та обговорення

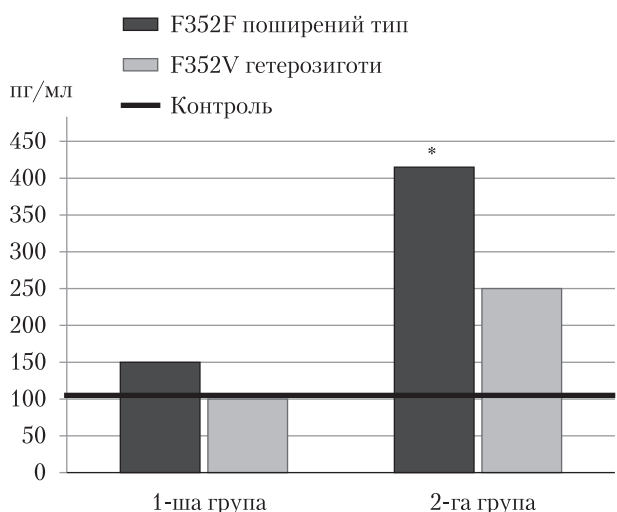
У хворих обох груп виявлено підвищення вмісту VEGF у сироватці крові порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$). У хворих на ДН установлено значне підвищення рівня VEGF у сироватці крові, яке мало тісний взаємозв'язок із функціональним станом нирок. Рівень VEGF становив ($162,63 \pm 0,31$) пг/мл у разі альбумінурії та нормальної ШКФ і ($367,43 \pm 36,15$) пг/мл – у разі альбумінурії та зниження ШКФ.

Установлено, що у носіїв гетерозиготного генотипу поліморфізму F352V гена Klotho статистично значущо нижче рівень VEGF у сироватці крові порівняно з носіями поширеного генотипу F352F (рис. 1).

Досліджено вплив терапії як на основні клініко-лабораторні показники, так і на вміст VEGF у сироватці крові (рис. 2).

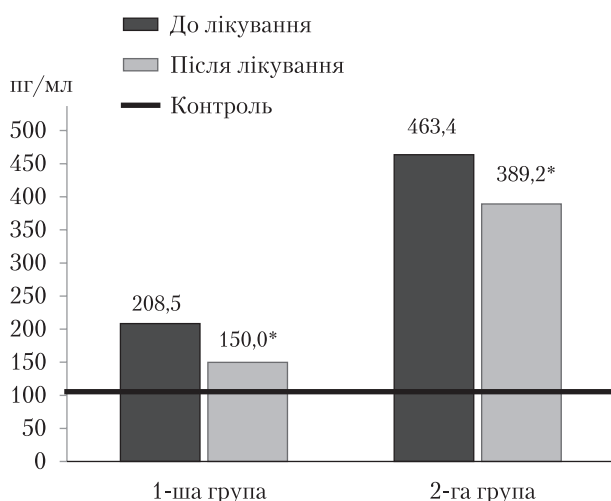
Статистично значуще зниження рівня VEGF відзначено як у хворих з нормальною ШКФ та альбумінурією (на 28%), так і у пацієнтів зі зниженою ШКФ та альбумінурією (на 16%) (див. рис. 2).

Аналіз отриманих результатів виявив різний рівень відповіді на терапію в обстежених групах.



Статистично значуща різниця щодо контролю ($p < 0,05$).

Рис. 1. Концентрація VEGF у сироватці крові носіїв різних генотипів поліморфізму F352V гена Klotho



Статистично значуща різниця щодо значення показника до лікування ($p < 0,05$).

Рис. 2. Вплив лікування на концентрацію VEGF у сироватці крові хворих на діабетичну нефропатію на різних стадіях захворювання різних генотипів поліморфізму F352V гена Klotho

Найбільший показник відзначено в групі з початковими стадіями нефропатії.

Результати дослідження впливу лікування на клініко-лабораторні показники наведено в таблиці.

До лікування ниркові порушення виявлялись альбумінурією та зниженням ШКФ. Вихідний середній рівень артеріального тиску у хворих відповідав 2–3-му ступеню артеріальної гіпертензії. У хворих мала місце гіперхолестеринемія і гіпертригліцеридемія. Рівень холестерину ЛПВГ був нижче за норму, а холестерину ЛПНГ – вище.

Через 6 міс терапії в усіх хворих відзначено виражений гіпотензивний ефект, а також статистично значуще поліпшення показників ліпідного обміну (підвищення вмісту холестерину ЛПВГ і зниження рівня тригліцеридів та ЛПНГ (див. таблицю).

Таким чином, застосування патогенетичної терапії сприяло зниженню вмісту VEGF на тлі поліпшення досліджуваних клініко-лабораторних показників. Останнє свідчить про зв'язок між рівнем VEGF у сироватці крові та традиційними чинниками ризику серцево-судинної патології і дає підставу розглядати вміст VEGF як предиктор відповіді на терапію [8, 11].

Відомо, що при ЦД 2 типу мікроальбумінурія (МАУ) не завжди є передвісником розвитку клінічної (протеїнуричної) стадії ДН як у хворих на ЦД 1 типу. Через 6 років спостереження у 35 % хворих на ЦД 2 типу, які мали МАУ, відзначено регрес альбумінурії до норми, у 46 % – МАУ не зазнала змін, у 19 % – розвинулася протеїнурія. При морфологічному дослідженні нирок у хворих на ЦД 2 типу з МАУ виявлено, що у 41 % пацієнтів структурні зміни ниркової тканини практично були відсутні, у 33 % – мали місце виражені тубулоінтерстиціальні зміни на тлі мінімального пошкодження клубочків і лише у 26 % структурні зміни клубочків нирок відповідали змінам при ЦД 1 типу.

На підставі результатів функціональних і морфологічних досліджень тканини нирок при ЦД 2 типу на стадії МАУ можна зробити висновок, що МАУ не тільки відображає структурні зміни ниркових клубочків, а і є маркером підвищеної проникності ендотеліальних клітин для альбуміну та виявом системного пошкодження мікросудинного русла.

Останніми роками отримано багато доказів того, що МАУ у хворих на ЦД 2 типу асоціюється з високим ризиком серцево-судинної смертності. Інші ланки патогенетичного ланцюга розвитку ДН (системна гіпертензія, глікемія (HbA1c), дисліпідемія, дисфункція ендотелію та дисрегуляція ангиогенезу (зокрема рівень VEGF)) також є незалежними маркерами серцево-судинного ризику [5, 17].

Таблиця. Клініко-лабораторні показники хворих на діабетичну нефропатію до та після лікування ($M \pm m$)

Показник	1-ша група (n = 46)		2-га група (n = 38)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Альбумінурія, мг/добу	143,28 ± 12,13	105,17 ± 10,15*	202,56 ± 23,51	158,48 ± 17,19*
Креатинін, мкмоль/л	86,96 ± 3,41	83,93 ± 3,36	106,96 ± 9,37	98,31 ± 8,10
ШКФ, мл/хв	71,65 ± 3,29	74,06 ± 3,31	56,15 ± 4,53	59,89 ± 5,68
САТ, мм рт. ст.	180,00 ± 2,11	138,62 ± 1,91*	183,30 ± 2,14	136,29 ± 1,45*
ДАТ, мм рт. ст.	105,51 ± 1,81	89,65 ± 1,18*	108,88 ± 1,89	85,92 ± 1,16*
Холестерин, ммоль/л	4,95 ± 0,16	4,56 ± 0,13	5,75 ± 0,13	4,96 ± 0,18
Тригліцериди, ммоль/л	2,42 ± 0,15	1,40 ± 0,12*	2,29 ± 0,19	1,55 ± 0,19*
ЛПНГ, ммоль/л	3,35 ± 0,16	2,59 ± 0,11*	3,95 ± 0,17	3,01 ± 0,17*
ЛПВГ, ммоль/л	1,22 ± 0,04	1,34 ± 0,04*	1,18 ± 0,06	1,32 ± 0,09*

Примітка. САТ — систолічний артеріальний тиск; ДАТ — діастолічний артеріальний тиск.

* Статистично значуща різниця щодо значення показника до лікування ($p < 0,05$).

Проведена терапія сприяла зменшенню впливу як гемодинамічних, так і метаболічних чинників судинного ризику, в обстежених хворих, про що свідчила динаміка показників МАУ, ліпідного обміну та вмісту VEGF, поліпшення функціонального стану нирок і серцево-судинної системи.

Для маніфестації мікро- та макросудинних ускладнень ЦД важливе значення має наявність поліморфного варіанта певного гена. Вивчено понад 35 генів і понад 100 їх поліморфізмів, які беруть участь у патогенезі ССЗ на тлі ЦД [21]. Активно вивчають поліморфізми генів, відповідальних за синтез компонентів ренін-ангіотензинової системи, а також генів VEGF, TGF β -1 (трансформувальний ростовий фактор β -1), PAI-1 (інгібітор активатора плазміногену) тощо. Виявлено, що деякі поліморфізми VEGF асоційовані з розвитком ДН та діабетичної ретинопатії [6, 20].

Попередньо нами вивчено розподіл генотипів та алелей поліморфізму гена Klotho у хворих на ЦД 2 типу з нефропатією і серцево-судинними ускладненнями і виявлено зв'язок між особливостями перебігу захворювання та генетичним профілем обстежених. Зокрема встановлено, що у носіїв гетерозиготного генотипу поліморфізму гена Klotho був нижче рівень VEGF та вище вміст ЛПВГ у сироватці крові порівняно з носіями гомозиготного генотипу.

Нами проаналізовано основні клініко-лабораторні показники та вміст VEGF у сироватці крові після терапії у хворих на ДН на різних стадіях захворювання залежно від носійства різних генотипів поліморфізму F352V гена Klotho. Не виявлено статистично значущої різниці у відповіді на проведену терапію у носіїв різних генотипів. Однак, не виключено, що це пов'язано з недостатньою кількістю спостережень, оскільки генетичні дослідження потребують великої вибірки. З огляду на це будемо проводити дослідження в цьому напрямі.

Таким чином, підвищений рівень VEGF у сироватці крові може спричинити розвиток мікро- та макроангіопатії при ЦД, а у пацієнтів з ДН без клініко-лабораторних ознак ураження нирок, підвищення МАУ і вмісту VEGF може свідчити про розвиток субклінічної ниркової дисфункції.

Концентрація VEGF у сироватці крові пацієнтів з ДН може бути інтегральним маркером ендотеліальної дисфункції і патологічного ангиогенезу.

Результати проведених досліджень свідчать про доцільність визначення рівня VEGF у сироватці крові хворих на ДН як раннього

діагностичного маркера кардіальних порушень для прогнозу та вдосконалення кардіонефропротекторної стратегії.

Пошук предикторів відповіді на терапію сприятиме персоналізованому підходу до лікування хворих на ЦД з ускладненнями. До ймовірних (передбачуваних) предикторів відповіді на терапію можна віднести не лише демографічні показники, тривалість хвороби до початку терапії, показники активності захворювання (клінічні та лабораторні), а й патогенетичні маркери та генетичну детермінованість.

У нашому дослідженні через 6 міс лікування у пацієнтів зареєстрували значні зміни порівняно з вихідним станом, зокрема рівня VEGF, який можна вважати раннім предиктором відповіді на терапію. Нижчий вміст VEGF асоційований з поліпшенням ліпідного обміну та показників функціонального стану нирок.

Предиктори відповіді на лікування вказують не лише на чинники до призначення лікування, а й на важливість динаміки певних показників активності захворювання протягом терапії. У клінічній практиці знання прогностичних чинників відповіді на лікування дає змогу як оптимально підбирати препарат, так і контролювати перебіг захворювання на тлі проведеної терапії з її корекцією за потреби.

Висновки

У хворих на ДН виявлено суттєве підвищення рівня VEGF у сироватці крові, яке має тісний взаємозв'язок з функціональним станом нирок.

Установлено прямо пропорційний зв'язок між концентрацією VEGF і рівнем альбуміну в сечі та креатиніну в крові та обернено пропорційний — між вмістом VEGF і ШКФ, що доводить роль нирок у розвитку кардіоренального синдрому у пацієнтів з ДН.

У носіїв гетерозиготного генотипу поліморфізму F352V гена Klotho виявлено статистично значущо нижчі рівні VEGF у сироватці крові порівняно з носіями поширеного генотипу F352F.

Рівень VEGF у сироватці крові у пацієнтів з ДН може бути інтегральним маркером ендотеліальної дисфункції і патологічного ангиогенезу.

Через 6 міс терапії відзначено зменшення вмісту VEGF у сироватці крові в обох групах хворих. На тлі поліпшення основних клініко-лабораторних параметрів це свідчить не лише про поліпшення функціонального стану нирок, а й про зниження серцево-судинного ризику у хворих.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження — І. І. Топчий; збір матеріалу — В. Ю. Гальчінська; обробка матеріалу — Т. Д. Щербань, В. Ю. Гальчінська; написання тексту — П. С. Семенових, К. О. Савічева

Список літератури

- Беловол А. Н., Князькова И. И. Сердечно-сосудистые заболевания и сахарный диабет // Здоров'я України.— 2014.— №3(27).— С. 28—29. <http://repo.knmu.edu.ua/handle/123456789/8535>.
- Гавриленко Т. И., Рыжкова Н. А., Пархоменко А. Н. Сосудистый эндотелиальный фактор роста в клинике внутренних заболеваний и его патогенетическое значение // Український кардіологічний журнал.— 2011.— №4.— С. 87—95. http://journal.ukrcardio.org/wp-content/uploads/2011/04/14_4_2011.pdf.
- Семенових П. С., Топчий І. І., Щербань Т. Д. та ін. Структурно-функціональні особливості лівого шлуночка у хворих на діабетичну нефропатію // Український журнал медицини, біології та спорту.— 2018.— №3(7).— С. 154—158.
- Топчий І. І., Семенових П. С., Гальчинська В. Ю. та ін. Стан функціонального ниркового резерву у хворих на цукровий діабет 2-го типу // Експериментальна і клінічна медицина.— 2018.— №2—3(79—80).— С. 88—93. http://nbuv.gov.ua/UJRN/eikm_2018_2_15.
- Chen J., Gu Z., Wu M. et al. C-reactive protein can upregulate VEGF expression to promote ADSC-induced angiogenesis by activating HIF-1 alpha via CD64/PI3k/Akt and MAPK/ERK signaling pathways // Stem Cell. Res. Ther.— 2016.— Vol. 7.— P. 114. doi: 10.1186/s13287-016-0377-1.
- Fioretto P., Mauer M. Histopathology of diabetic nephropathy // Semin. Nephrol.— 2007.— Vol. 27.— P. 195—207.
- Gurley S. B., Coffman T. M. The renin-angiotensin system and diabetic nephropathy // Semin. Nephrol.— 2007.— Vol. 27.— P. 144—152. doi: 10.1016/j.semnephrol.2007.01.009.
- Karalliedde J., Gnuoli L. Endothelial factors and diabetic nephropathy // Diabetes Care.— 2011.— Vol. 34(2).— P. 291—296.
- Liu C. X., Hu Q., Wang Y. et al. Angiotensin-converting enzyme (ACE) 2 overexpression ameliorates glomerular injury in a rat model of diabetic nephropathy: a comparison with ACE inhibition // Mol. Med.— 2011.— Vol. 17.— P. 59—69. doi: 10.2119/molmed.2010.00111.
- Mahdy R. A., Nada W. M., Hadhoud K. M. et al. The role of vascular endothelial growth factor in the progression of diabetic vascular complications // Eye.— 2010.— Vol. 24.— P. 1576—1584. doi: 10.1038/eye.2010.86.
- Nakagawa T. Uncoupling of VEGF with NO as a mechanism for diabetic nephropathy // Diabetes Res. Clin. Pract.— 2008.— Vol. 82(1).— P. 67—69. doi: 10.1016/j.diabres.2008.09.030.
- Schlingemann R. O., Van Noorden C. J., Diekmann M. J. et al. VEGF levels in plasma in relation to platelet activation, glycaemic control, and microvascular complications in type 1 diabetes // Diabetes Care.— 2013.— Vol. 36.— P. 1629—1634. doi: 10.2337/dc12-1951.
- Senger D. R. Vascular endothelial growth factor: much more than an angiogenesis factor // Mol. Biol. Cell.— 2010.— Vol. 21.— P. 377—379. doi: 10.1091/mbc.E09-07-0591.
- Shen M., Gao J., Jianan Li J., Su J. Effect of ischaemic exercise training of a normal limb on angiogenesis of a pathological ischaemic limb in rabbits // Cell Science.— 2009.— Vol. 117.— P. 201—208. doi: 10.1042/CS20080212.
- Silvestre J. S., Levy B. I. Molecular basis of angiopathy in diabetes mellitus // Circ Res.— 2006.— Vol. 98.— P. 4—6.
- Suzuki H., Murakami M., Shoji M. et al. Hepatocyte growth factor and vascular endothelial growth factor in ischemic heart disease // Coron Artery Dis.— 2003.— Vol. 14.— P. 301—307.
- Tian Y., Li J. L., Hao L. et al. Association of cytokines, high sensitive C-reactive protein, VEGF and beta-defensin-1 gene polymorphisms and their protein expressions with chronic periodontitis in the Chinese population // Int. J. Biol. Markers.— 2013.— Vol. 28.— P. 100—107. doi: 10.5301/ijbm.5000010.
- Trape J. C., Morales R., Molina X. et al. Vascular endothelial growth factor serum concentrations in hypercholesterolemic patients // Scand J. Clin. Lab Invest.— 2006.— Vol. 663.— P. 261—267. doi: 10.1080/00365510600564949.
- Veron D., Bertuccio C. A., Marlier A. et al. Podocyte vascular endothelial growth factor (Vegf164) overexpression causes severe nodular glomerulosclerosis in a mouse model of type 1 diabetes // Diabetologia.— 2011.— Vol. 54.— P. 1227—1241. doi: 10.1007/s00125-010-2034-z.
- Veron D., Tufro A. VEGF and podocytes in diabetic nephropathy // J. Am. Soc. Nephrol.— 2012.— Vol. 32(4).— P. 385—393. doi: 10.1016/j.semnephrol.2012.06.010.
- Zhang Q., Fang W., Ma L. et al. VEGF levels in plasma in relation to metabolic control, inflammation, and microvascular complications in type-2 diabetes // Medicine (Baltimore).— 2018.— Vol. 97(15).— P. 415. doi: 10.1097/MD.00000000000010415.
- Zorena K., Mys'liwska J., Mys'liwiec M. et al. Association between vascular endothelial growth factor and hypertension in children and adolescents type I diabetes mellitus // J. Hum. Hypert.— 2010.— Vol. 24.— P. 755—762. doi: 10.1038/jhh.2010.7.

И. И. Топчий, Т. Д. Щербань, П. С. Семеновых, В. Ю. Гальчинская, Е. А. Савичева

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

Особенности течения нефропатии у больных с сахарным диабетом 2 типа: генетические аспекты и ангиогенез

Цель — определить содержание фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) в сыворотке крови больных с диабетической нефропатией (ДН)-носителей генотипов полиморфизма гена Klotho на разных стадиях заболевания и в динамике лечения.

Материалы и методы. Обследовано 84 (38 мужчин и 46 женщин) больных с сахарным диабетом 2 типа, которых в зависимости от функционального состояния почек разделили на две группы: с нормальной скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) и альбуминурией (n = 46) и со сниженной СКФ и альбуминурией (n = 38). Контрольную группу образовали 40 здоровых лиц. Амплификацию ДНК и генотипирование полиморфизма гена Klotho проводили методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Концентрацию VEGF определяли методом иммуноферментного анализа до лечения и через 6 мес терапии (антидиабетические препараты, блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента или блокатор рецепторов ангиотензина II и ингибитор коэнзим А-редуктазы).

Результаты. У больных с ДН обнаружено значительное повышение уровня VEGF в сыворотке крови, тесно связанное с функциональным состоянием почек. Уровень VEGF составлял (162,63 ± 0,31) пг/мл при альбуминурии и нормальной СКФ и (367,43 ± 36,15) пг/мл — при альбуминурии и снижении СКФ. Наибольший уровень ответа на патогенетическое лечение отмечен в группе с начальными стадиями нефропатии: содержание VEGF уменьшилось на 28 %, тогда как в группе со сниженной СКФ — на 16 %.

Выводы. У носителей гетерозиготного генотипа полиморфизма F352V гена Klotho выявлены статистически значимо более низкие уровни VEGF в сыворотке крови по сравнению с носителями распространенного генотипа F352F. Содержание VEGF в сыворотке крови пациентов с ДН может быть интегральным маркером эндотелиальной дисфункции и патологического ангиогенеза. Через 6 мес нефропротекторной терапии отмечено статистически значимое снижение уровня VEGF в сыворотке крови в обеих группах больных с ДН.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая нефропатия, фактор роста эндотелия сосудов, полиморфизм гена Klotho.

I. I. Topchii, T. D. Shcherban, P. S. Semenovych, V. Yu. Galchinska, K. A. Savicheva

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

Features of the course of the nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus: genetic aspects and angiogenesis

Objective – to determine serum level of vascular endothelial growth factor (VEGF) in patients with diabetic nephropathy (DN) – carriers of different genotypes of Klotho gene polymorphism in different stages of the disease and in the treatment dynamics.

Materials and methods. The examinations involved 84 patients (38 men and 46 women) with type 2 diabetes mellitus (DM 2). Depending on the functional state of kidneys, patients were divided into two groups: Group I – patients with normal glomerular filtration rate (GFR) and albuminuria (n = 46), group II – patients with the reduced GFR and albuminuria (n = 38). The control group consisted of 40 healthy individuals. DNA amplification and genotyping of the Klotho gene polymorphism were performed by real-time PCR. VEGF concentration was determined by enzyme-linked immunosorbent assay before and after 6 months of pathogenetic therapy, which included: antidiabetic drugs, ACE inhibitor or angiotensin II receptor blocker and coenzyme A reductase inhibitor.

Results. In patients with DN, a significant increase of serum VEGF levels was determined, which was closely related to the functional state of the kidneys. The VEGF level was 162.63 ± 0.31 pg/ml in DN with albuminuria and normal GFR, 367.43 ± 36.15 pg/ml in DN with decreased GFR. The highest response to pathogenetic treatment was observed in the group with the initial stages of nephropathy – the level of VEGF decreased by 28 %, while in the group with low GFR – only by 16 %.

Conclusions. It has been established that carriers of the heterozygous genotype of the F352V polymorphism of the Klotho gene had significantly lower serum VEGF levels when compared to the common F352F genotype. Blood VEGF levels in patients with DN can serve as an integral marker of endothelial dysfunction and pathological angiogenesis. After 6 months of pathogenetic nephroprotective therapy serum VEGF levels decreased significantly in all groups of patients with DN.

Key words: diabetes mellitus, diabetic nephropathy, vascular endothelial growth factor, polymorphism of the Klotho gene.

Пробіотики у профілактиці та лікуванні захворювань людини

Останніми роками проблема кишкового дисбіозу вийшла за межі гастроентерологічної проблеми, ставши актуальною для всіх галузей медицини. Проведено багато досліджень мікробіоценозу кишечника у здорових осіб і хворих із різноманітною патологією. Доведено, що кількісні та якісні зміни мікробіоти кишечника супроводжують багато патологічних станів. Підраховано, що понад 100 трлн мікробних клітин мешкають у різних відділах людського організму, що значно перевищує кількість клітини людини. Понад 90 % людської ДНК походить від мікробіоти і лише 10 % ДНК належить *Homo sapiens*. Мікробіота кишечника сприяє нормальній функції кишкового бар'єра за рахунок зміцнення міжклітинних з'єднань, збільшення синтезу муцину, посилення процесів регенерації епітелію. Зміни кишкового мікробіому спричиняє синдром підвищеної кишкової проникності, за якого крізь міжклітинні з'єднання в підслизовий шар кишечника надходять макромолекули, на які реагує імунна система, утворюються антитіла, котрі зумовлюють системне запалення та ураження різних органів, зокрема печінки, шкіри, суглобів, ендокринних органів, мозку. Корекція харчування та модифікація кишкової мікробіоти за допомогою пробіотиків розглядають як перспективний напрям профілактики і лікування багатьох захворювань. Без ефективного пригнічення представників патогенної мікрофлори неможливо ефективно провести корекцію співдружної мікробіоти. При цьому важливим є вибір пробіотика, який має володіти вираженими антагоністичними властивостями щодо патогенної мікробіоти.

Ключові слова:

мікробіота, кишковий дисбіоз, «Пробіс Дуо», антибіотик-асоційована діарея, захворювання кишечника, захворювання печінки, метаболічний синдром, психоемоційні порушення.

Останніми роками проблема кишкового дисбіозу вийшла за межі гастроентерологічної проблеми, ставши актуальною для всіх галузей медицини. Опубліковано багато праць, присвячених вивченню мікробіоценозу кишечника у здорових і хворих осіб з різноманітною патологією. Доведено, що кількісні та якісні зміни мікробіоти кишечника супроводжують багато патологічних станів. Підраховано, що понад 100 трлн мікробних клітин мешкають у різних ділянках людського організму. Це значно перевищує кількість людських клітини [29, 30]. Понад 90 % людської ДНК походить від мікробіоти і лише 10 % ДНК належить *homo sapiens*. Масштабні проекти щодо вивчення взаємодії мікробіоти та організму людини, такі як Проект мікробіом людини в США (HMP) та Європейська метагеноміка кишкового тракту людини (MetaHIT) дали змогу зробити висновки, що порушення мікробіологічної спільноти кишечника можуть бути пов'язані з багатьма хронічними захворюваннями у людей [1, 7, 12, 29].

Одним із найбільш загрозливих станів для кишкової мікробіоти є розвиток антибіотик-асоційованої діареї (AAD). При застосуванні антибіотиків відбувається пригнічення нормальної мікрофлори кишечника, зміни її кількісного та якісного складу, поява патогенних штамів мікроорганізмів, часто з високою стійкістю до лікарських препаратів (стафілококи, протей, дріжджові гриби, ентерококи, синьогнійна паличка, клібсієла). За механізмом розвитку, клінічними ознаками і тяжкістю процесу можна виділити дві основні форми AAD: ідіопатичну та псевдомембранозний



Г. А. Анохіна

Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, Київ

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Анохіна Галина Анатоліївна

д. мед. н., проф. кафедри гастроентерології, дієтології і ендоскопії

E-mail: galyna.anokhina@outlook.com
04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9

Стаття надійшла до редакції
13 серпня 2020 р.

коліт, спричинений *Clostridium difficile*. Клінічна симптоматика ААД виникає на 4–9-ту добу після початку прийому антибактеріального препарату та характеризується появою ознак абдомінального дискомфорту, метеоризму, болю в животі з розвитком рясної діареї (5–7 разів на добу та більше), явищами інтоксикації, у тяжких випадках — лихоманкою із підвищенням температури тіла. Вияви ААД можуть з'явитися через 2–8 тиж після припинення вживання антибактеріальних засобів, тому лікар первинної ланки не завжди може виявити АД своєчасно [6, 9, 11, 15].

Наслідком ААД може бути розвиток низки патологічних станів (харчова непереносність, синдром подразненого кишечника, синдром підвищеного бактеріального росту в тонкій кишці, запальні процеси кишечника різної інтенсивності). Дисбіоз призводить до змін у ліпопротеїдному шарі міжклітинних мембран епітеліоцитів, що порушує ферментативну та всмоктувальну функцію кишечника, підвищує проникність кишкової стінки для білкових макромолекул, які можуть спричинити алергійні реакції. Навіть субклінічні стадії кишкового дисбіозу знижують загальну резистентність організму [15, 19, 20, 25].

Кишечник є першим бар'єром, імунна система якого реагує на чужорідні антигени утворенням антитіл, котрі можуть спричинити запальні та автоімунні реакції у віддалених органах і тканинах — суглобах, шкірі, щитоподібній залозі, інсулярному апараті підшлункової залози, мозку тощо. Кишковий дисбіоз може бути причиною тривалої запальної відповіді, яка може реалізуватися в будь-якому органі [1, 3, 4, 21].

Мікробіота кишечника сприяє нормальній функції кишкового бар'єра за рахунок зміцнення міжклітинних з'єднань, збільшення синтезу муцину, посилення процесів регенерації епітелію. Зміни кишкового мікробіому супроводжуються підвищеним синтезом зонулїну — білка, який відкриває міжклітинні з'єднання та спричиняє синдром підвищеної кишкової проникності («синдром дірявої кишки»). Крізь міжклітинні з'єднання в підслизовий шар кишечника надходять макромолекули, на які реагує імунна система. В результаті імунних реакцій утворюються антитіла, які спричиняють системне запалення в різних органах і тканинах. Так, синдром підвищеної кишкової проникності є причиною ураження печінки, шкіри, суглобів, щитоподібної залози, розвитку цукрового діабету 1 типу, неспецифічного виразкового коліту тощо. Зміни кишкової мікробіоти призводять до тривалої запальної відповіді у пацієнтів з ожирінням [6, 8, 14, 21].

Порушення кишкової мікробіоти завжди супроводжується збільшенням надходження

в печінку токсичних метаболітів, зокрема ендogenous етанолу, який утворюється в результаті підвищеного бродіння, вільних жовчних кислот унаслідок підсиленої їх декон'югації патогенними мікроорганізмами. Вільні жовчні кислоти чинять гепатотоксичну та цирозогенну дію, а також збільшують навантаження на печінку через їх кон'югацію, призводять до порушень холесекреторної функції печінки, збільшують ризик розвитку жовчнокам'яної хвороби. При кишковому дисбіозі зростає ризик трансформації стеатозу печінки в стеатогепатит під впливом дії прозапальних цитокінів. Ураження печінки, яка відіграє важливу роль у підтримці нормального перебігу метаболічних процесів, синтезі ліпопротеїнів, холестерину, ферментів ліпідного обміну, апобілкових, перетворенні холестерину на жовчні кислоти та його екскреції з організму в складі жовчі, є основною причиною розвитку атерогенної дисліпідемії [3, 4, 7, 21].

Однією з актуальних медичних і соціальних проблем у світі є пандемія неінфекційних захворювань — ожиріння, метаболічного синдрому (МС) і асоційованих з ним кардіоваскулярної патології, цукрового діабету 2 типу, неалкогольної жирової хвороби печінки та інших захворювань. Важливе значення в розвитку МС має спосіб життя, а саме нераціональне незбалансоване харчування та гіподинамія. Останніми роками з'явилися дані щодо метаболічної функції кишкової мікробіоти (перетравлення харчових інгредієнтів і синтез нових речовин, котрі впливають на метаболізм макроорганізму в цілому) [1–4, 6].

Кишкова мікробіота з рослинних полісахаридів синтезує коротколанцюгові жирні кислоти — ацетат, бутират і пропіонат, які всмоктуються слизовою оболонкою кишечника та використовуються як джерело енергії (задовольняють понад 10 % потреби організму в енергії). Ці жирні кислоти на відміну від довголанцюгових жирних кислот не потребують карнітину, який транспортує жирні кислоти крізь мітохондріальну мембрану. Вони не депонуються в тканинах і не спричиняють ожиріння. В експерименті колонізація стерильних мишей мікробіотою звичайних мишей спричинила підвищення показників активності циклу трикарбонових кислот у тканинах м'язів і печінки, наростання жирової маси, збільшення рівня лептину, глюкози та інсуліну, а також інсулінорезистентності [6, 12, 29].

Метагеномні дослідження мікробіоти пацієнтів з ожирінням і МС та осіб без ожиріння та метаболічних порушень виявили, що у пацієнтів з ожирінням кишкова мікробіота характеризується зниженням вмісту *Bacteroidetes* і підвищенням рівня *Firmicutes*. Серед 10 бактеріальних типів,

виявлених у кишечнику, переважають *Firmicutes* і *Bacteroidetes*, на частку яких припадає понад 90 % бактерій. У пацієнтів з ожирінням часто виявляють кількісне переважання *Firmicutes* над *Bacteroidetes*, що, ймовірно, частково зумовлено особливостями харчування.

Розвиток МС супроводжується порушеннями харчової поведінки, які є основною причиною переїдання, харчової залежності, синдрому нічної їди, відсутності контролю за кількістю спожитої їжі. Харчовою поведінкою людини керують нейропептиди, велика кількість яких синтезується в кишечнику. Проведені нещодавно дослідження показали, що мікробна спільнота впливає на психоемоційний стан людини [6].

Гормони та нейромедіатори, котрі виділяються з кишечника, спрямовують сигнали в мозок безпосередньо або через вегетативні нейрони. Встановлено, що на надходження триптофану, який є джерелом для синтезу серотоніну, впливає мікробіота. При дисбіозі може відбуватись інтенсивне використання триптофану протеолітичними мікроорганізмами, що призводить до дефіциту триптофану в крові та зменшення його надходження крізь гематоенцефалічний бар'єр. Зменшення вмісту триптофану в мозку спричиняє розвиток депресії та безсоння. Відомо, що серотонін є джерелом для синтезу мелатоніну — нічного нейромедіатора. В кишечнику синтезується близько 85 % серотоніну. Кишечник використовує близько 95 % глутаміну — важливого збудливого нейромедіатора центральної нервової системи, який є джерелом синтезу γ -аміномасляної кислоти (ГАМК) — основного гальмівного нейромедіатора, який створює відчуття спокою та комфорту. ГАМК, синтезований в кишечнику, входить до загального пулу ГАМК. Пробиотики забезпечують нейропротекторну роль, запобігаючи синаптичній дисфункції внаслідок стресу між нейронами. У 30-денному дослідженні здорових добровольців, яким призначили пробиотики, виявлено зниження рівня кортизолу. Важливою є роль хронічного стресу та підвищеного виділення катехоламінів у розвитку гіпертонічної хвороби та судинних катастроф [3, 4, 24].

В останні десятиліття до ендокринних органів, окрім гіпоталамуса, гіпофіза, шишкоподібної, щитоподібної та підшлункової залози, відносять жирову тканину, а дослідження кишкової мікробіоти дають підставу вважати ендокринним органом також мікробіом. На відміну від ендокринних органів господаря, які виробляють лише кілька основних гормонів, мікробний ендокринний орган кишечника має унікальний потенціал для виробництва сотень або тисяч гуморальних агентів. Синтезовані бактеріями гормони

є селективними системами рецепторів хазяїна та спричиняють різноманітні біологічні реакції. Важливо, що мікробні продукти кишечника взаємодіють з ендокринною системою господаря [6, 12, 29].

Серед бактеріальних гормонів, окрім катехоламінів, найбільш вивчено триметиламін, який у печінці перетворюється на триметиламін-N-оксид (ТМАО). У масштабних дослідженнях виявлено, що три харчові метаболіти — холін, бетаїн і карнітин є джерелом для синтезу в кишечнику триметиламіну. Підвищення вмісту в крові ТМАО вважають незалежним чинником підвищеного ризику серцево-судинних катастроф. Спостереження за пацієнтами з ішемічною хворобою серця показали, що високий рівень ТМАО подвоював ризик розвитку інфаркту міокарда, мозкового інсульту та смертності [3, 4].

Корекцію харчування та модифікацію кишкової мікробіоти за допомогою пробиотиків розглядають як перспективний напрям профілактики і лікування багатьох захворювань, зокрема МС і асоційованих із ним захворювань (кардіоваскулярних тощо). Важливим чинником корекції кишкової мікробіоти є харчування. Під впливом їжі, починаючи із народження і протягом усього життя, формується кишкова мікробіота. Їжа може бути як негативним, так і позитивним чинником щодо функціонального стану кишечника та мікробіоти. Пацієнтам із кишковим дисбіозом слід виключити з раціону непереносні продукти, найчастіше — це молоко, продукти, багаті на грубу клітковину, — висівки, капуста, бобові, сухофрукти тощо. Значні зміни кишкової мікробіоти характерні для хворих із вродженими ферментопатіями, такими як целіакія, непереносність лактози, сахарози, галактози, фруктози тощо, у хворих зі зниженою шлунковою секрецією, при тривалих курсах лікування антисекреторними препаратами, у пацієнтів з абдомінальним ішемічним колітом, цукровим діабетом, які потребують значної корекції харчового раціону. Харчування можна збагатити пребіотиками, такими як ферментовані овочі — квашена капуста, помідори, огірки, кімчі, чайний гриб. За наявності кишкового дисбіозу у хворих зі схильністю до запорів, а також з дивертикулярною хворобою кишечника для збільшення квоти в раціоні харчових волокон слід використовувати ніжну клітковину овочевих поре із моркви, кабачків, гарбуза тощо. Правильне харчування пацієнтів з кишковим дисбіозом лише частково допоможе вирішити проблему [2, 33, 34].

Для профілактики та лікування порушень кишкової мікробіоти важливим є вибір пробіотика, який має володіти вираженими антагоністичними

властивостями щодо патогенної мікробіоти. Без ефективного пригнічення представників патогенної мікрофлори неможливо ефективно провести корекцію співдружної мікробіоти. Про це свідчить те, що, незважаючи на широке використання, бактеріальні препарати на основі живих мікроорганізмів не завжди дають очікуваний клінічний ефект. Це може бути зумовлене їх значним руйнуванням в агресивному середовищі тонкої кишки, де багато ферментів, функцією яких є перетравлення всіх біологічних суб'єктів, і недостатньою біологічною здатністю протистояти патогенам [17, 18, 26, 27].

Особливу проблему при лікуванні кишкового дисбіозу становить ААД. Для профілактики ААД та кишкового дисбіозу, спричиненого такими негативними чинниками, як хіміотерапія, хірургічне втручання, опромінення тощо, препаратами вибору мають бути добре захищені пробіотики із вираженими конкурентними властивостями проти широкого спектра патогенних і умовно-патогенних бактерій, до яких можна віднести *Bacillus clausii* — грампозитивну, аеробну, спороутворювальну, факультативну бактерію з високою стійкістю до дії шлункового, панкреатичного, кишкового соку, жовчі та хіміопрепаратів [5, 6, 8].

Значною перевагою спороутворювальних пробіотиків є висока стійкість до дії шлункового, панкреатичного, кишкового соку та жовчі, які, не втрачаючи властивостей, потрапляють у кишечник, перетворюються на вегетативні форми, які виділяють антибактеріальні речовини, активні проти грампозитивних бактерій, особливо проти *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecium* і *Clostridium difficile*, котрі характеризуються високою полірезистентністю до таких антибіотиків, як пеніциліни, цефалоспорины, тетрацикліни, макроліди, аміноглікозиди, лінкозаміди, фторовані хінолони, хлорамфенікол, лінкоміцин, ізоніазид, циклосерин, налідиксова і пілемідова кислота [26–28].

Результати рандомізованих досліджень застосування різних пробіотиків для профілактики і лікування ААД підтвердили зменшення тривалості діареї та її вираженості при застосуванні *B. clausii*. У подвійному, сліпому, рандомізованому, плацебоконтрольованому дослідженні оцінили вплив антигелікобактерної терапії у поєднанні із застосуванням *B. clausii* на частоту і характер побічних явищ з боку шлунково-кишкового тракту. Встановлено, що застосування як пробіотика *B. clausii* під час і після стандартної антигелікобактерної терапії сприяло зниженню частоти виникнення діареї, нудоти, болю в животі порівняно з групою плацебо. *B. clausii* виявляє пряму антимікробну активність проти патогенів,

виробляючи такі речовини, як органічні кислоти, пероксид водню, діацетил, коротколанцюгові жирні кислоти, біосурфактанти і бактеріоцини, тому цей пробіотик можна розглядати як біоенеросептик з антивірусними властивостями [9, 10, 28, 32].

Важливою проблемою медицини є вірусні захворювання, зокрема ті, які вражають епітелій шлунково-кишкового тракту. Стан захисних механізмів для боротьби з вірусними інфекціями залежить від імунної відповіді організму. Відповіді можуть впливати безпосередньо на вірус або опосередковано — на реплікацію вірусу, змінюючи або вбиваючи інфіковану клітину. При вірусних інфекціях реакції захисту залежать переважно від цитотоксичних Т-клітин і антитіл, а також від імунних факторів епітеліальних клітин, які вистилають респіраторний або шлунково-кишковий тракт. Гострі ентеровірусні захворювання можуть перебігати від легких респіраторних симптомів до тяжких станів (асептичний менінгіт, енцефаліт). Особливу небезпеку гострі ентеровірусні захворювання становлять для дітей та осіб із вираженим імунодефіцитом. Гострий вірусний гастроентерит є причиною дитячої захворюваності та смертності. До вірусів, які спричиняють гастроентерит у людей, належать ротавіруси (RV), норовіруси, саповіруси, астровіруси, ентральні ADV (серотипи 40 і 41) і вірус *Aichi*. Ротавіруси та норовіруси є найчастішою причиною діареї, особливо у дітей молодшого віку, і щорічно спричиняють близько 450 тис. летальних наслідків у дітей у світі [16]. На відміну від респіраторних вірусів життєвий цикл ротавірусу характеризується повторними виявами переважно в кишечнику. Прикріплення вірусу до клітини-господаря є першим кроком у процесі захворювання, тому переривання цього прикріплення може запобігти або зменшити вияви захворювання. Епітеліальні клітини, а також тканинні макрофаги і дендритні клітини виявляють наявність вірусів через рецептори розпізнавання та ініціюють каскад сигналів, що призводить до продукції прозапальних цитокінів і хемокінів епітеліальними клітинами, макрофагами та дендритними клітинами, які фагоцитують інфіковані клітини і вірусні антигени та ініціюють адаптивну імунну відповідь [11, 14, 16].

Ротавірус передається фекально-оральним шляхом через контакт із забрудненими руками, поверхнями та предметами. Протягом інкубаційного періоду ротавірус надходить в епітеліальні клітини. Реплікація ротавірусу всередині ентероцитів призводить до зміни метаболізму білків мембрани ентероцитів, що спричиняє мальабсорбційну або осмотичну діарею. Значна

кількість зруйнованого епітелію кишечника із вірусом видаляється із фекаліями. Відповідно до рекомендацій Європейського товариства дитячої гастроентерології, гепатології та харчування деякі пробіотики є ефективними щодо вірусної діареї, зокрема *B. clausii*. Призначення *B. clausii* в поєднанні із регідратаційною терапією зменшує тривалість і тяжкість діарейних симптомів гострого гастроентериту [11, 16].

На фармацевтичному ринку України представлено препарат «Пробізіс кідс», який містить 2 млрд спор *B. clausii*. Його можна рекомендувати для профілактики та лікування ротавірусної діареї після появи перших ознак вірусного захворювання (загальна слабкість, підвищення температури тощо) у дітей, починаючи із 3-го тижня від народження. *B. clausii* не лише полегшує перебіг вірусної діареї, а і впливає на профіль цитокінів у осіб, які страждають на рецидивні респіраторні інфекції. Встановлено, що застосування *B. clausii* при респіраторних інфекціях у дітей, котрі страждають на алергію, сприяє нормалізації співвідношення клітин Th2/Th1 шляхом стимуляції активності Th1-клітин, що зумовлює зниження вироблення інтерлейкіну-4 — цитокіну, здатного порушити функцію епітеліального бар'єра кишечника [16].

У 2020 р. на ринку з'явилася новинка — «Пробізіс Дуо» (суспензія спор *B. clausii* в кількості 4 млрд КУО). Аналіз даних літератури щодо пробіотичних властивостей дав підставу для висновку, що препарат «Пробізіс Дуо» можна рекомендувати для профілактики та лікування порушень кишкового дисбіозу, спричинених:

- вживанням антибіотиків, хіміотерапевтичних, імуносупресорних препаратів, глюкокортикоїдів та дією інших негативних чинників;

- ротавірусною інфекцією;
- порушеннями процесів травлення при целіакії та інших ферментопатіях, хронічних захворюваннях шлунково-кишкового тракту, які супроводжуються діарейним синдромом;
- імунодефіцитом, хірургічним втручанням на органах травлення;
- діабетичною ентеро- та колонопатією, порушеннями вісцерального кровоплину;
- метаболічними порушеннями при МС, ожирінні, захворюваннях серцево-судинної системи;
- при синдромі підвищеної кишкової проникності, автоімунних захворюваннях, психоемоційних змінах, захворюваннях гепатобіліарної системи, шкіри, суглобів, бронхіальній астмі.

Пробіотики «Пробізіс Дуо» та «Пробізіс кідс» мають низку переваг, зокрема високу стійкість *B. clausii* до агресивної дії травних соків і антибіотиків, що дає їй змогу виявити біоентеросептичні властивості щодо патогенної мікробіоти та ентеровірусів, зберегти від пригнічення співдружню мікробіоту, запобігти розвитку запальних уражень слизової оболонки кишечника, зменшити ризик розвитку синдрому підвищеної кишкової проникності, антигенне навантаження на організм людини і таким чином зменшити вияви автоімунної агресії, алергійних реакцій та системного запалення.

Ще однією із важливих позитивних властивостей *B. clausii* є те, що вона не персистує в кишечнику, не впливає на геном людини і повністю виводиться із організму протягом 3–4 тиж. Препарати «Пробізіс Дуо» та «Пробізіс кідс» характеризуються високою безпечністю, про що свідчать рекомендації щодо застосування пробіотика особами різного віку (від немовлят до осіб похилого віку).

Статтю опубліковано за підтримки ТОВ «Органосін Лтд».

Список літератури

1. Борщев Ю.Ю., Ермоленко Е.И. Метаболический синдром и микробиология кишечника // Трансляционная медицина. — 2014. — № 1. — С. 19—28.
2. Дієтологія / За ред. Н.В. Харченко, Г.А. Анохіної. — К., 2012. — 526 с.
3. Каштанова Д.А., Ткачева О.Н., Бойцов С.А. Микробиота кишечника и факторы кардиоваскулярного риска. Часть 1. Микробиота кишечника, возраст и пол // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2015. — № 4. — С. 92—95.
4. Каштанова Д.А., Ткачева О.Н., Бойцов С.А. Микробиота кишечника и факторы кардиоваскулярного риска. Часть 2. Микробиология кишечника и ожирение // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2015. — № 5. — С. 83—86.
5. Степанов Ю.М., Бойко Т.И. Застосування пробіотичних штамів *B. clausii* у хворих на хронічні запальні захворювання кишечника // Сучасна гастроентерол. — 2016. — № 3. — С. 74—78.
6. Ткач С.М., Тимошенко А.С., Дорофеева А.А. Роль кишкової мікробіоти у розвитку ожиріння та інсулінорезистентності // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. — 2016. — № 1 (53). — С. 7—16.
7. Ушакова Е.А., Зырянов С.К. Место препаратов, влияющих на микробиоту кишечника, в современной медицине // Consilium medicum. Приложение Педиатрия. — 2017. — № 2. — С. 3—7.
8. Фадеенко Г.Д., Можина Т.М., Черняк А.Н. Роль пробиотических штаммов *Bacillus clausii* в антихеликобактерной терапии // Новости медицины и фармации. — 2009. — № 11—12 (285—286).
9. Abbrescia A., Palese L.L., Papa S. et al. Antibiotic sensitivity of *Bacillus clausii* strains in commercial preparation // Curr. Med. Chem. — 2014. — N 1. — P. 102—110.
10. Bozdogan B., Galopin S., Leclereq R. Characterization of a new erm-related macrolide resistance gene present in probiotic strains of *Bacillus clausii* // Appl. Environ. Microbiol. — 2004. — Vol. 70. — P. 280—284.

11. Brownlee J. W., Turner R. B. New developments in the epidemiology and clinical spectrum of rhinovirus infections // *Curr. Opin. Pediatr.* — 2008. — Vol. 20. — P. 67—71.
12. Butel M. J. Probiotics, gut microbiota and health // *Médecine et Maladies Infectieuses.* — 2014. — Vol. 44. — P. 1—8.
13. Catinean A., Neag A. M., Nita A. et al. Bacillus spp. spores — a promising treatment option for patients with irritable bowel syndrome // *Nutrients.* — 2019. — Vol. 11(9). — P. 1968. doi: 10.3390/nu11091968.
14. Ciprandi G., Vizzaccaro A., Cirillo I., Tosca M. A. Bacillus clausii exerts immuno-modulatory activity in allergic subjects: a pilot study // *Eur. Ann. Allergy Clin. Immunol.* — 2005. — Vol. 37. — P. 129—134.
15. Distrutti E., Monaldi L., Ricci P., Fiorucci S. Gut microbiota role in irritable bowel syndrome: New therapeutic strategies // *World J. Gastroenterol.* — 2016. — Vol. 22. — P. 2219—2241.
16. Dubey A. P., Rajeshwari K., Chakravarty A., Famularo G. Use of VSL [sharp] 3 in the treatment of rotavirus diarrhea in children: preliminary results // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2008. — Vol. 42, Suppl. 3, Pt. 1. — P. 126—129.
17. Elisashvili V., Kachlishvili E., Chikindas M. L. Recent advances in the physiology of spore formation for bacillus probiotic production // *Probiotics Antimicrob. Proteins.* — 2018. — N 11. — P. 731—747. doi: 10.1007/s12602-018-9492-x.
18. Elshagabee F. M. F., Rokana N., Gulhane R. D., Sharma C., Panwar H. Bacillus as potential probiotics: Status, concerns, and future perspectives // *Front. Microbiol.* — 2017. — N 8. — P. 1—15.
19. Gentschew L., Ferguson L. R. Role of nutrition and microbiota in susceptibility to inflammatory bowel diseases // *Mol. Nutr Food Res.* — 2012. — Vol. 56. — P. 524—53.
20. Ghoshal U. C., Shukla R., Ghoshal U. Small intestinal bacterial overgrowth and irritable bowel syndrome: a bridge between functional organic dichotomy // *Gut Liver.* — 2017. — Vol. 11. — P. 196—208.
21. Gómez-Hurtado I., Such J., Sanz Y., Francés R. Gut microbiota-related complications in cirrhosis // *World Journal of Gastroenterology.* — 2014. — Vol. 20(42). — P. 15624—15631.
22. Harper A., Naghibi M., Garcha D. The role of bacteria, probiotics and diet in irritable bowel syndrome // *Foods.* — 2018. — N 7. — P. 13.
23. Harris L. A., Baffy N. Modulation of the gut microbiota: A focus on treatments for irritable bowel syndrome // *Postgrad. Med.* — 2017. — Vol. 129. — P. 872—888.
24. Hasegawa S., Goto S., Tsuji H. et al. Intestinal dysbiosis and lowered serum lipopolysaccharide-binding protein in Parkinson's disease // *PLoS One.* — 2015. — Vol. 10. — e0142164.
25. Holtmann G. J., Ford A. C., Talley N. J. Pathophysiology of irritable bowel syndrome // *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* — 2016. — N 1. — P. 133—146.
26. Ilnskaya O. N., Ulyanova V. V., Yarullina D. R., Gataullin I. G. Secretome of Intestinal bacilli: A natural guard against pathologies // *Front. Microbiol.* — 2017. — N 8. — P. 1—15.
27. Kawai K., Kamochi R., Oiki S., Murata K., Hashimoto W. Probiotics in human gut microbiota can degrade host glycosaminoglycans // *Sci. Rep.* — 2018. — N 8. — 10674.
28. Lakshmi S. G. et al. Safety assesment of Bacillus clausii UBBC07, a spore forming probiotic // *Toxicology reports.* — 2017. — Vol. 4. — P. 62—71.
29. Lin L., Zhang J. Role of intestinal microbiota and metabolites on gut homeostasis and human diseases // *BMC Immunol.* — 2017. — Vol. 18. — <https://doi.org/10.1186/s12865-016-0187-3>.
30. Marseglia G. L., Tosca M., Cirillo I. et al. Efficacy of Bacillus clausii spores in the prevention of recurrent respiratory infections in children: a pilot study // *Ther. Clin. Risk Manag.* — 2007. — N 3. — P. 13—17.
31. McKenzie C., Tan J., Macia L., Mackay C. R. The nutrition-gut microbiome-physiology axis and allergic diseases // *Immunol. Rev.* — 2017. — N 278. — P. 277—295.
32. Nista E. C., Candelli M., Cremonini F. et al. Bacillus clausii therapy to reduce side-effects of anti-Helicobacter pylori treatment: randomized, double-blind, placebo controlled trial // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2004. — Vol. 20. — P. 1181—1188.
33. Ooi S. L., Correa D., Pak S. C. Probiotics, prebiotics, and low FODMAP diet for irritable bowel syndrome —What is the current evidence? // *Complement. Ther. Med.* — 2019. — Vol. 43. — P. 73—80.
34. Schumann D., Klose P., Lauche R. et al. Low fermentable, oligo-, di-, mono-saccharides and polyol diet in the treatment of irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis // *Nutrition.* — 2018. — Vol. 45. — P. 24—31.

Г. А. Анохина

Национальная медицинская академия послыдипломного образования имени П. Л. Шупика, Киев

Пробиотики в профилактике и лечении заболеваний человека

В последние годы проблема кишечного дисбиоза вышла за пределы гастроэнтерологической проблемы, став актуальной для всех отраслей медицины. Проведено большое количество исследований микробиоценоза кишечника у здоровых лиц и больных с разнообразной патологией. Доказано, что количественные и качественные изменения микробиоты кишечника сопровождают многие патологические состояния. Подсчитано, что более 100 трлн микробных клеток живут в разных отделах человеческого организма, что значительно превышает количество клеток человека. Более 90 % человеческой ДНК происходит от микробиоты и только 10 % ДНК принадлежит *Ното sapiens*. Микробиота кишечника способствует нормальной функции кишечного барьера за счет укрепления межклеточных соединений, увеличения синтеза муцина, усиления процессов регенерации эпителия. Изменения кишечного микробиома вызывает синдром повышенной кишечной проницаемости, при котором через межклеточные соединения в подслизистый слой кишечника поступают макромолекулы, на которые реагирует иммунная система, образуются антитела, вызывающие системное воспаление и поражение разных органов, в частности печени, кожи, суставов, эндокринных органов, мозга. Коррекцию питания и модификацию кишечной микробиоты с помощью пробиотиков рассматривают как перспективное направление профилактики и лечения многих заболеваний. Без эффективного подавления представителей патогенной микрофлоры невозможно эффективно провести коррекцию содружественной микробиоты. При этом важным является выбор пробиотика, который должен владеть выраженными антагонистическими свойствами по отношению к патогенной микробиоте.

Ключевые слова: микробиота, кишечный дисбиоз, «Пробиз Дуо», антибиотик-ассоциированная диарея, заболевания кишечника, заболевания печени, метаболический синдром, психоэмоциональные нарушения.

G. A. Anokhina

P. L. Shupik National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv

Probiotics in the prophylaxis and treatment of human diseases

In recent years, the problem of intestinal dysbiosis has gone beyond the gastroenterological problem, becoming relevant for all branches of medicine. A great number of investigations have been conducted aimed on the study of intestinal microbiocenosis in healthy persons and patients with various pathologies. It has been proved that quantitative and qualitative changes in the intestinal microbiota accompany many pathological conditions. Calculations showed that more than 100 trillion microbial cells live in different parts of the human body, which significantly exceeds the number of human cells. More than 90 % of human DNAs origin from microbiota, and only 10 % of DNAs belong to *Homo sapiens*. The intestinal microbiota promotes the normal function of intestinal barrier on account of the strengthening the intercellular connections, increasing the mucin synthesis, enhancing the processes of epithelium regeneration. The intestinal microbiome changes cause the leaky gut syndrome, characterized by arrival of macromolecules through the intracellular through the intercellular junctions into the intestinal submucosa, that result in the reaction of immune system, the formation of antibodies, causing systemic inflammation and injury of various organs, including liver, skin, joints, endocrine organs, brain. The diet correction and modification of intestinal microbiota with the use of probiotics is considered as a promising direction in the prophylaxis and treatment of mane disease. The effective correction of friendly microbiota is impossible without efficacious suppression of representatives of pathogenic microflora. At the same time, it is important to choose a probiotic that should possess pronounced antagonistic properties in relation to pathogenic microbiota.

Key words: microbiota, intestinal dysbiosis, *Probiz Duo*, antibiotic-associated diarrhea, intestinal disease, liver disease, metabolic syndrome, psychoemotional disorders.

Роль кишечной микробиоты в развитии уролитиаза у пациентов с синдромом раздраженного кишечника

Цель — изучить изменения кишечной микробиоты у больных с сочетанием мочекаменной болезни (МКБ) и синдрома раздраженного кишечника (СРК), а также влияние курсов рифаксимины на частоту рецидивов оксалатного уролитиаза у этих пациентов.

Материалы и методы. Было отобрано 320 больных с односторонними одиночными оксалатными камнями и сопутствующим СРК, которые находились на лечении в 2015–2017 гг. Среди них был 131 мужчина и 189 женщин, средний возраст — $(47,4 \pm 2,1)$ года. По химическому составу распределение камней было следующим: оксалатные — у 158 пациентов, смешанные оксалатно-фосфатные (оксалатов более 50 %) — у 162. У всех пациентов проводили оценку синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) и брали образцы кала для полимеразной цепной реакции. Через каждые 6 мес проводили дыхательный тест на СИБР. Через 3 года всем больным в обязательном порядке делали сонографическое исследование для выявления рецидива камней и водородный дыхательный тест на СИБР. Методом случайной выборки больных разделили на две группы. В первую вошло 120 пациентов, которым назначали рифаксимин. Повторный курс рифаксимины назначали через 6 мес, а при сохранении СИБР и/или симптоматики СРК в дальнейшем — раз в 6 мес. Доза рифаксимины составляла 1200 мг/сут в течение 14 дней. Вторую группу составили 200 больных.

Результаты. Исследование закончили 309 больных: из первой группы выбыло 4 пациента, а из второй — 7. У больных с МКБ в 19,5 % случаев выявлены симптомы СРК. При сочетании МКБ с СРК в 5,2 раза чаще, чем у здоровых лиц обнаружен СИБР. В фекальной микробиоте у этих пациентов статистически значимо повышено количество *Actinobacteria* и снижено — *Firmicutes*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Akkermansia muciniphila* и величины соотношения *Firmicutes/Bacteroidetes*, что может снижать разрушение оксалатов и повышать риск МКБ.

Выводы. Применение рифаксимины в дозе 1200 мг/сут в течение 14 дней способствовало статистически значимому уменьшению СИБР. Повторные курсы рифаксимины каждые 6 мес пациентам с СИБР и персистенцией симптомов СРК (в среднем 1,07 курса за год) сопровождалось статистически значимым уменьшением рецидивов МКБ (относительный риск — 0,608; $p = 0,033$; NNT = 9,466).

Ключевые слова:

микробиота, уролитиаз, синдром раздраженного кишечника.



И. А. Деркач¹,
А. Э. Дорофеев²,
Н. Н. Руденко³,
А. А. Дорофеева⁴,
Ю. З. Дыня²

¹Трускавецкая городская больница

²Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика, Киев

³Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Киев

⁴Институт геронтологии имени Д. Ф. Чеботарёва НАМН Украины, Киев

Уролитиаз (мочекаменная болезнь (МКБ)) наряду с другими метаболическими заболеваниями поражает все большее количество людей в мире. В настоящее время почти 15 % взрослого населения имеет камни в почках, за последние 50 лет количество таких больных увеличилось в 4 раза [11]. Уролитиаз — хроническое заболевание с 50 % риском развития рецидива на протяжении 5 лет после первого приступа [8]. В Украине ежегодно около 60 тыс. человек заболевают МКБ. Чаще всего (почти в 80 % случаев) камни образуются из оксалата. Известно, что уролитиаз — полиэтиологическое заболевание, зависящее от климата, возраста, пола, генетической предрасположенности, характера питания, инфекций, наличия сопутствующих заболеваний (сахарного диабета,

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Дорофеев Андрей Едуардович
д. мед. н., проф. кафедры терапії
<http://orcid.org/0000-0002-2631-8733>
E-mail: dorofeyevand@gmail.com
04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9

Стаття надійшла до редакції
10 липня 2020 р.

ожирения, артериальной гипертензии). Причем химический состав камней зависит от сочетания факторов риска [8, 11].

К значимым факторам риска МКБ относятся воспалительные и функциональные заболевания кишечника [1]. У трети больных выявляют синдром раздраженного кишечника (СРК), примерно в 3 раза чаще, чем в общей популяции [6, 14]. По нашим данным, постинфекционный вариант СРК (ПИ-СРК) более чем в 40 % случаев сочетается с МКБ. При ПИ-СРК наблюдается изменение состава микрофлоры в тонкой и толстой кишке, а использование рифаксими́на уменьшает выраженность дисбиоза и кишечную симптоматику [2]. В настоящее время изучают роль микрофлоры в патогенезе МКБ, причем большее значение имеет микробиота кишечника, а не мочевыводящих путей [13]. Одним из первых обнаруженных микроорганизмов, снижающих риск развития МКБ, был *Oxalobacter formigenes*, способный разрушать оксалаты в просвете кишки и уменьшать их всасывание [18]. Однако дальнейшие исследования не подтвердили ведущего значения этой бактерии в патогенезе и лечении уролитиаза [16, 20], поэтому в настоящее время большее внимание уделяют изучению изменения количества других представителей кишечной микробиоты. У больных с МКБ установлено повышение содержания *Bacteroides* на фоне снижения уровня *Prevotella*, *Enterobacter*, *Dorea*, *Lactobacillus*, *Akkermansia muciniphila* и *Faecalibacterium prausnitzii*, то есть наблюдается уменьшение количества микроорганизмов, способных разрушать оксалаты, и увеличение — микроорганизмов, вызывающих воспаление [13, 15, 18, 20]. В исследовании, проведенном индийскими учеными, у больных с рецидивами оксалатного уролитиаза было обнаружено увеличение количества *Firmicutes* и уменьшение — *Bacteroides*, что может быть связано со спецификой индийской диеты [19, 21].

Лечение клинически манифестной МКБ — это прежде всего малоинвазивные урологические вмешательства. Проблема предотвращения рецидивов требует изучения и дифференцированного подхода. В настоящее время основной путь профилактики уролитиаза — коррекция диеты [17], но любая модификация диеты приводит к изменению состава кишечной микробиоты [21]. При МКБ изучают такой метод изменения состава кишечной микрофлоры, как использование пробиотиков, но пока не доказана их эффективность. Перспективным представляется использование трансплантации фекальной микробиоты от здоровых доноров с целью предупреждения рецидивов МКБ [13]. Применение обычных антибиотиков увеличивает риск возникновения уролитиаза

[7]. Невсасывающийся кишечный антибиотик рифаксимин уменьшает выраженность дисбиоза, оказывает пробиотический эффект на кишечную микробиоту и устраняет симптоматику СРК [2, 4]. Потенциально такое воздействие на микрофлору может изменить течение уролитиаза, но в доступной нам литературе отсутствуют данные о влиянии рифаксими́на на частоту рецидивов МКБ у пациентов с СРК. Опираясь на собственный положительный опыт применения рифаксими́на для лечения СРК, мы решили оценить его влияние на частоту рецидивов МКБ у пациентов с такой сопутствующей патологией кишечника.

Цель работы — изучить изменения кишечной микробиоты у больных с сочетанием мочекаменной болезни и синдрома раздраженного кишечника, а также влияние повторных курсов рифаксими́на на частоту рецидивов оксалатного уролитиаза у этих пациентов.

Материалы и методы

Из 9986 больных с МКБ, находившихся на лечении с 2015 по 2017 год, у 1951 выявлены симптомы СРК. Пациенты сперва были госпитализированы в отделение эндоурологии с приступами почечной колики. Диагноз МКБ устанавливали на основании данных обзорной экскреторной урографии и сонографии, а при необходимости подтверждали с помощью спиральной компьютерной томографии. Для лечения уролитиаза в зависимости от локализации конкрементов использовали разные подходы. При выявлении конкрементов в почке и/или верхней трети мочеточника применяли перкутанную нефролитотрипсию с антеградной уретеролитотрипсией, а при локализации в его средней или нижней трети — ретроградную контактную уретеролитотрипсию или уретеролитоэкстракцию. В отделении, кроме оперативного лечения, больные получали анальгетики (диклофенак, декскетопрофен) и уросептики (нитрофураны). Больных с активной инфекцией мочевыводящих путей, аномалиями почек и мочевыводящих путей, тяжелой хронической почечной недостаточностью (III—IV) и единственной почкой в исследование не включали. У всех больных спектрофотометрически исследовали химический состав мочевых камней.

Диагноз СРК устанавливали на основании IV Римских критериев [12]. У 54 % пациентов с сочетанием МКБ и СРК были обнаружены оксалатные камни.

Нами было отобрано 320 больных с односторонними одиночными оксалатными камнями с сопутствующим СРК, которые находились на лечении в 2015—2017 гг. Среди них был 131

мужчина и 189 женщин. Средний возраст — $(47,4 \pm 2,1)$ года. По химическому составу распределение камней было следующим: оксалатные — у 158 пациентов, смешанные оксалатно-фосфатные (оксалатов более 50 %) — у 162.

Исходно (перед выпиской из урологического стационара) у всех пациентов проводили оценку синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) и брали образцы кала для полимеразной цепной реакции (ПЦР). На протяжении всего периода наблюдения в случае возникновения почечной колики больным было рекомендовано обращаться в отделение или информировать врача по телефону. В течение первого года один раз в 3 мес, а затем — один раз в 6 мес во время контрольных визитов всем пациентам для оценки камнеобразования проводили ультразвуковое исследование почек и мочевыводящих путей, при необходимости — рентгенконтрастное исследование. Через каждые 6 мес выполняли дыхательный тест на СИБР. Через 3 года всем пациентам в обязательном порядке проводили сонографическое исследование для выявления рецидива камней и водородный дыхательный тест на СИБР. Частоту развития рецидива МКБ оценивали на основании результатов сонографии, а также выписок за эти 3 года с подтвержденным уролитоазом или жалоб на приступ колики с отхождением конкрементов.

Для определения основных типов фекальной микробиоты ПЦР исходно провели 36 случайно отобранным пациентам. Всем больным при выписке было рекомендовано придерживаться диеты, включающей адекватную гидратацию не менее 2 л/сут, потребление кальция > 1 г/сут, ограничение оксалатов, соли и протеинов. Во время каждого визита пациентам напоминали о важности соблюдения диеты.

В качестве контрольной группы для оценки кишечной микробиоты обследованы 40 здоровых представителей украинской популяции.

Химический состав удаленных камней изучали на аппарате UR-20 («Carl Zeiss», ФРГ) в матрице КВг в интервале частот $4000-400$ см⁻¹ путем определения количества, положения и интенсивности полос поглощения в инфракрасных спектрах изучаемых образцов. Изменение тонкокишечной микробиоты (СИБР) определяли с помощью водородного дыхательного теста с использованием аппарата «Micro H2» (Micro, Великобритания). В качестве субстрата использовали лактулозу. Проведено количественное определение таксонов фекальной микробиоты методом qPCR с использованием праймеров, ориентированных на ген 16S рРНК, специфичный для *Firmicutes*, *Actinobacteria*, *Bacteroidetes* *Akkermansia muciniphila* и *Faecalibacterium*

prausnitzii, а также универсальных праймеров. Количество и качество ДНК измеряли NanoDrop ND-8000 (Thermo Scientific, США). Образец свежих фекалий пациент помещал в специальный контейнер. В течение 10 мин после дефекации отбирали аликвоту фекалий, которую немедленно замораживали и хранили при температуре -20 °С до выделения ДНК с помощью метода с фенол-хлороформом по протоколу. ДНК элюировали в 200 мкл буфера для элюирования. Генотипирование осуществляли с помощью ПЦР, используя структуру праймеров и параметры температурных циклов.

Методом случайной выборки больные с МКБ и СРК были разделены на две группы. В первую вошли 120 пациентов, которым назначали рифаксимин. Повторный курс рифаксимины назначали через 6 мес, а при сохранении СИБР и/или симптоматики СРК — один раз в 6 мес. Доза рифаксимины («Альфа Нормикс») составляла 1200 мг/сут на протяжении 14 дней. Вторую группу составили 200 больных, которым коррекция кишечной микробиоты не проводилась. Из первой группы выбыло 4 пациента, а из второй 7 в связи с переездом. Исследование закончили 309 больных, данные о которых были включены в окончательный анализ (табл. 1).

Исходно группы больных статистически значимо не отличались. Среди пациентов было больше женщин, что более характерно для СРК, чем для МКБ. По химическому составу примерно поровну были представлены оксалатные и оксалатно-фосфатные камни. Из методов лечения камней чаще использовали перкутанную нефролитотрипсию, что связано с большим количеством больных с конкрементами в почках и верхней трети мочеточников. Наиболее распространенным вариантом СРК у больных с уролитоазом был СРК с диареей (см. табл. 1).

Статистический анализ проведен с использованием программы Office Excel 2016 (Microsoft Corporation, США).

Результаты

Исходно у больных с МКБ в сочетании с СРК частота выявления СИБР составила 65 %, что статистически значимо выше, чем у здоровых лиц в украинской популяции — 12,5 % ($p < 0,001$). В первой группе таких больных было 74 (63,7 %), во второй — 127 (65,8 %). При изучении филоципов фекальных микроорганизмов у пациентов с сочетанной патологией были обнаружены следующие особенности (табл. 2). По сравнению с практически здоровыми жителями Украины у больных с оксалатным уролитоазом, развившимся на фоне СРК, отмечено статистически

Таблиця 1. Характеристика груп больных

Показатель	1-я группа (n = 116)	2-я группа (n = 193)
Мужчины	45 (38,8 %)	91 (47,2 %)
Женщины	71 (61,2 %)	102 (52,8 %)
Средний возраст, годы	45,2 ± 2,9	49,8 ± 2,7
Оксалатные камни	61 (52,6 %)	88 (45,6 %)
Оксалатно-фосфатные камни	55 (47,4 %)	105 (54,4 %)
Перкутанная нефролитотрипсия и антеградная уретеролитотрипсия	68 (58,6 %)	124 (64,2 %)
Ретроградная уретеролитотрипсия/уретеролитоэкстракция	48 (41,4 %)	69 (35,8 %)
СРК с диареей	45 (39,0 %)	83 (43,0 %)
СРК с запором	41 (35,3 %)	61 (31,6 %)
СРК смешанного типа	30 (25,7 %)	49 (25,4 %)
СИБР	74 (63,7 %)	127 (65,8 %)

Примечание. Различия по всем показателям статистически незначимы ($p > 0,05$).

значимое уменьшение количества *Firmicutes* и, в частности их представителя *Faecalibacterium prausnitzii*, а также одного из наиболее важных протекторных микроорганизмов филотипа *Verrucomicrobia* — *Akkermansia muciniphila* и величины соотношения *Firmicutes/Bacteroidetes*. При этом наблюдалось статистически значимое увеличение доли *Actinobacteria* и статистически незначимое — *Bacteroidetes* и других, не дифференцируемых микроорганизмов. Полученные данные представлены на рис. 1.

Анализ динамики СИБР у больных первой группы показал, что через 6 мес после лечения рифаксимином результат лактулозного дыхательного теста был позитивным у 54 (46,6 %) пациентов. Все больные с позитивным результатом теста на СИБР и сохраняющейся симптоматикой СРК получили повторный курс рифаксимины. Через 12 мес от начала наблюдения позитивный результат теста на СИБР установлен у 39 (33,6 %) больных, через 18 мес — у 31 (26,7 %), через

24 мес — у 25 (21,6 %), через 30 мес — у 19 (16,4 %), через 3 года — у 15 (12,9 %). Всего за 348 пациенто-лет наблюдения больные этой группы получили 368 курсов лечения рифаксимином (242 при позитивном результате теста на СИБР и 126 в связи с сохранением симптоматики СРК). В среднем за год один пациент получил 1,07 курса лечения рифаксимином.

Во второй группе через 6 мес было 123 (63,7 %) пациента с позитивным результатом лактулозного теста, через 12 мес — 127 (65,8 %), через 18 мес — 138 (71,5 %), через 24 мес — 142 (73,6 %), через 30 мес — 144 (74,6 %), через 3 года — 149 (77,2 %).

Данные о динамике выявления СИБР в двух группах больных представлены на рис. 2. Уже через 6 мес в группе больных, принимающих рифаксимины, отмечена статистически значимо более низкая частота СИБР ($p = 0,005$), это различие сохранялось на протяжении всего последующего периода наблюдения.

Таблиця 2. Филотипы фекальных микроорганизмов у больных с сочетанием мочекаменной болезни и синдрома раздраженного кишечника

Тип бактерий	Здоровые лица (n = 40)	Больные (n = 36)
<i>Firmicutes</i>	37,2 (29,0—43,5)	28,8 (23,1—35,9)*
В том числе <i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	8,4 (5,3—10,2)	4,1 (2,4—7,9)*
<i>Bacteroidetes</i>	40,5 (30,2—46,7)	42,6 (34,1—52,8)
<i>Actinobacteria</i>	13,7 (8,8—17,1)	19,5 (12,4—26,7)*
<i>Akkermansia muciniphila</i>	1,9 (1,37—2,39)	1,2 (0,8—2,0)*
Другие	6,7 (4,1—10,5)	7,9 (3,9—11,8)
<i>Firmicutes/Bacteroidetes</i>	0,9 (0,7—1,3)	0,7 (0,5—0,9)*

Примечание. Представлены медианы и межквартильные интервалы.

* Разница по сравнению со здоровыми лицами статистически значима ($p < 0,05$).

Также проанализировали частоту возникновения рецидива МКБ у пациентов на протяжении 3 лет наблюдения. В первой группе через 6 мес отмечены 4 рецидива, через 12 мес — 7, через 18 мес — 11, через 24 мес — 13, через 30 мес — 17, через 3 года — 19, во второй группе — соответственно 9, 19, 25, 33, 41 и 52 рецидива.

Динамика количества больных с рецидивами уролитиаза представлена на рис. 3. Начиная с 6-го месяца, темп прироста больных с рецидивами МКБ в первой группе был ниже, а через 3 года в этой группе отмечено статистически значимое уменьшение относительного риска (RR) возникновения рецидива уролитиаза по сравнению с больными, не принимавшими рифаксими́на, до 0,608 (95 % доверительный интервал — 0,379—0,975; $p=0,033$). Снижение относительного риска (RRR) составило 0,392, число больных, которых необходимо пролечить (NNT), — 9,466.

Обсуждение

Как показало наше исследование, в украинской популяции почти у 20 % больных с МКБ имеются симптомы СРК, что вдвое чаще, чем у лиц без уролитиаза, причем более половины камней состояли из оксалатов. Это связано с общими патогенетическими механизмами, рассмотренными нами ранее [1, 2]. В изученной нами популяции больных с СРК пациенты чаще предъявляли жалобы на диарею, которая, как известно, может приводить к дегидратации и изменению объема и pH мочи. Еще одной причиной камнеобразования при СРК могут быть изменения кишечной микробиоты. Так, СИБР у этой категории пациентов обнаружен в 65 % случаев, что более чем в 5 раз чаще, чем у здоровых лиц. Однако изменение микробиоты не ограничивается только тонкой кишкой. При изучении фекальной микрофлоры методом секвенирования гена 16S рРНК, выявлено изменение в соотношении основных филоотипов микроорганизмов. По сравнению со здоровыми лицами в группе больных отмечено статистически значимое уменьшение количества *Firmicutes*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Akkermansia muciniphila* и величины соотношения *Firmicutes/Bacteroidetes*. Эти микроорганизмы обладают протекторным действием на кишечник, способны нормализовать метаболические процессы макроорганизма и снижают уровень оксалатов [13]. В одном из недавно опубликованных исследований кишечной микробиоты при оксалатном уролитиазе [15] обнаружено большее снижение содержания *Faecalibacterium prausnitzii* и *Akkermansia muciniphila* — протекторных

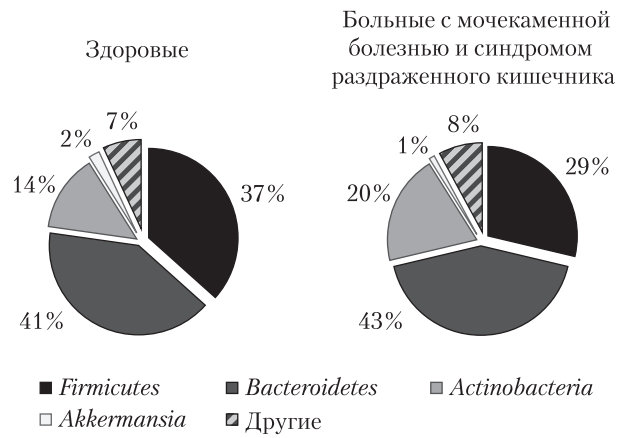


Рис. 1. Основные филоотипы микроорганизмов в фекалиях больных с сочетанием мочекаменной болезни и синдрома раздраженного кишечника по сравнению со здоровыми лицами

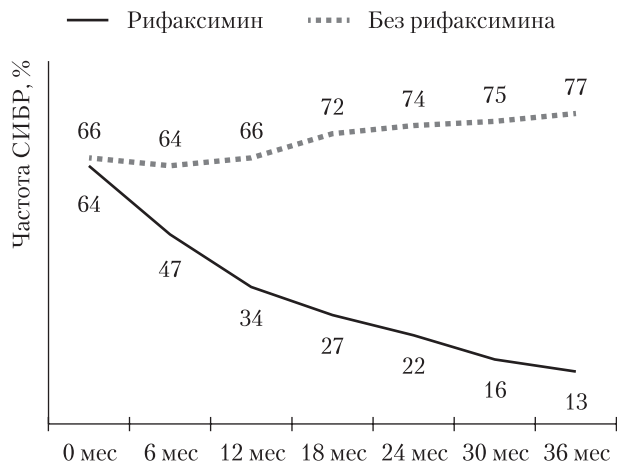


Рис. 2. Частота выявления синдрома избыточного бактериального роста в группах больных с сочетанием мочекаменной болезни и синдрома раздраженного кишечника

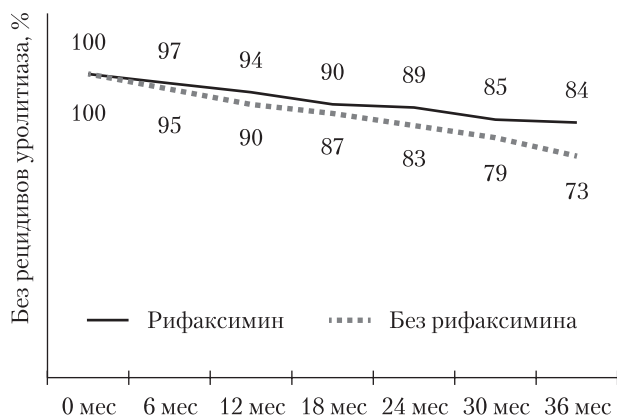


Рис. 3. Влияние терапии рифаксимином на частоту рецидивов уролитиаза в группах больных с сочетанием мочекаменной болезни и синдрома раздраженного кишечника ($p \leq 0,005$)

микроорганизмов относительно формирования камней из оксалата кальция дигидрата, как и в нашем исследовании. Нами также выявлено увеличение количества микроорганизмов фило-типа *Actinobacteria*. Один из представителей которых — *Bifidobacterium* рассматривают как потенциальный разрушитель оксалатов, тогда как некоторые другие микроорганизмы этого фило-типа способны провоцировать формирование конкрементов [3, 9]. Установленные нами изменения тонко- и толстокишечной микрофлоры у больных с сочетанием МКБ и СРК могут быть связаны как с непосредственными изменениями в кишке, присущими СРК, так и с более частым использованием уросептиков/антибиотиков у данной категории больных [22].

Поскольку пробиотики оказались недостаточно эффективны для предупреждения оксалатного уролитиаза, мы решили изучить влияние другого способа модификации состава кишечной микро-биоты — применить невсасывающийся кишечный антибиотик рифаксимин. В отличие от обычных антибиотиков, повреждающих кишечную микро-биоту и увеличивающих риск рецидива МКБ, рифаксимин обладает эубиотическим действием, что может снизить риск рецидива уролитиаза. При выборе метода воздействия мы основывались на собственном опыте положительного влияния рифаксими-на на СИБР и состав толстокишечной микро-биоты у больных с СРК (в первую очередь, снижение представителей семейства *Clostridiaceae*) [2]. Рифаксимин снижает кишечную проницаемость и уровень провоспалительных цитокинов [5]. В настоящее время рифаксимин в основном используют для лечения СРК с диареей, однако и при СРК с запором доказано уменьшение симптоматики за счет нормализации кишечной микро-биоты [10]. Поэтому мы использовали рифаксимин у всех больных с СРК независимо от субтипа. Положительное влияние рифаксими-на на СИБР в изучаемой группе пациентов оказалось статистически значимым уже после первого курса. Проведение при необходимости повторных курсов

лечения рифаксимином позволило через 3 года от начала наблюдения снизить частоту случаев СИБР до 12,9% в основной группе по сравнению с 77,2% — в группе сравнения.

Не менее значимым было влияние рифаксими-на на частоту рецидивов уролитиаза. В группе рифаксими-на через 3 года рецидив МКБ возник у 16,4% больных, а в группе сравнения — у 26,9%. Относительный риск возникновения рецидива уролитиаза составил 0,608, NNT — 9,466. Такое положительное воздействие невсасывающегося кишечного антибиотика на течение МКБ, вероятно, связано с его нормализующим действием на тонкокишечную микрофлору (устранение СИБР) и изменением толстокишечной микро-биоты. Также могут иметь значение описанные при приеме рифаксими-на нормализация кишечной проницаемости и уменьшение выработки провоспалительных цитокинов. Известно, что эти два фактора играют роль в камнеобразовании [2, 11].

Выводы

У больных с МКБ в 19,5% случаев имели место симптомы СРК.

При сочетании МКБ с СРК в 5,2 раза чаще, чем у здоровых лиц, диагностировали СИБР.

В фекальной микро-биоте у пациентов статистически значимо повышено количество *Actinobacteria* и снижено — *Firmicutes*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Akkermansia muciniphila* и величина соотношения *Firmicutes/Bacteroidetes*, что может уменьшать разрушение оксалатов и увеличивать риск МКБ.

Применение рифаксими-на («Альфа Нормикс») в дозе 1200 мг/сут на протяжении 14 дней привело к статистически значимому уменьшению симптомов СИБР уже после первого курса.

Повторные курсы рифаксими-на каждые 6 мес пациентам с СИБР и персистированием симптомов СРК (в среднем 1,07 за год) сопровождалось статистически значимым уменьшением количества рецидивов МКБ. Относительный риск — 0,608 ($p = 0,033$), NNT — 9,466.

Работа выполнена при поддержке ООО «Сона-Фармэксим».

Участие авторов: концепция и дизайн исследования — И. А. Деркач, А. Э. Дорофеев;

сбор материала, статистическая обработка данных — И. А. Деркач, А. А. Дорофеева, Ю. З. Дыня;

обработка материала — И. А. Деркач, А. Э. Дорофеев, Н. Н. Руденко;

написание текста — И. А. Деркач, А. Э. Дорофеев, Н. Н. Руденко;

редактирование — А. Э. Дорофеев

Список літератури

1. Дорофеев А.Э., Руденко Н.Н., Деркач И.А., Чечула Ю.В. Заболевания кишечника и почки // Гастроэнтерология. — 2015. — № 3. — С. 101—105.
2. Дорофеев А.Э., Руденко Н.Н., Коновалова-Кушнир Т.А., Деркач И.А. Роль рифаксимина в лечении постинфекционного синдрома раздраженной кишки // Сучасна гастроентерол. — 2016. — № 1. — С. 105—109.
3. Bank S., Hansen T.M., Søby K.M. et al. Actinobaculum schaalii in urological patients, screened with real-time polymerase chain reaction // Scand J. Urol Nephrol. — 2011. — Vol. 45(6). — P. 406—410.
4. Chey W.D., Shah E.D., DuPont H.L. Mechanism of action and therapeutic benefit of rifaximin in patients with irritable bowel syndrome: a narrative review // Therap Adv. Gastroenterol. — 2020. — Vol. 13. — 1756284819897531.
5. Chey W.D., Shah E.D., DuPont H.L. Mechanism of action and therapeutic benefit of rifaximin in patients with irritable bowel syndrome: a narrative review // Therap Adv. Gastroenterol. — 2020. — Vol. 13. — 1756284819897531.
6. Erdem E., Akbay E., Sezgin O. et al. Is there a relation between irritable Bowel syndrome and urinary stone disease? // Dig. Dis. Sci. — 2005. — Vol. 50(3). — P. 605—608.
7. Ferraro P.M., Curhan G.C., Gambaro G., Taylor E.N. Antibiotic use and risk of incident kidney stones in female nurses // Am. J. Kidney Dis. — 2019. — Vol. 74(6). — P. 736—741.
8. Ferraro P.M., Taylor E.N., Gambaro G., Curhan G.C. Dietary and lifestyle risk factors associated with incident kidney stones in men and women // J. Urol. — 2017. — Vol. 198(4). — P. 858—863.
9. Ferraz R.R., Marques N.C., Froeder L. et al. Effects of Lactobacillus casei and Bifidobacterium breve on urinary oxalate excretion in nephrolithiasis patients // Urol Res. — 2009. — Vol. 37(2). — P. 95—100.
10. Ghoshal U.C., Srivastava D., Misra A. A randomized double-blind placebo-controlled trial showing rifaximin to improve constipation by reducing methane production and accelerating colon transit: A pilot study // Indian J. Gastroenterol. — 2018. — Vol. 37(5). — P. 416—423.
11. Khan S.R., Pearle M.S., Robertson W.G. et al. Kidney stones // Nat. Rev. Dis. Primers. — 2016. — Vol. 2. — 16008.
12. Lacy B.E., Mearin F., Chang L. et al. Bowel Disorders // Gastroenterology. — 2016. — Vol. 150. — P. 1393—1407.
13. Lee J.A., Stern J.M. Understanding the link between gut microbiome and urinary stone disease // Curr. Urol Rep. — 2019. — Vol. 20(5). — P. 19.
14. Lei W.Y., Chang C.Y., Wu J.H. et al. An initial attack of urinary stone disease is associated with an increased risk of developing new-onset irritable bowel syndrome: nationwide population-based study // PLoS One. — 2016. — Vol. 11(6). — e0157701.
15. Millán Rodríguez F., Sabiote Rubio L., Girón Nanne I. et al. The relationship between calcium oxalate lithiasis and chronic pro-inflammatory intestinal dysbiosis pattern: a prospective study // Urolithiasis. — 2020 Feb 27. [Epub ahead of print].
16. Milliner D., Hoppe B., Groothoff J. A randomised Phase II/III study to evaluate the efficacy and safety of orally administered Oxalobacter formigenes to treat primary hyperoxaluria // Urolithiasis. — 2018. — Vol. 46(4). — P. 313—323.
17. Prezioso D., Strazzullo P., Lotti T. et al. Dietary treatment of urinary risk factors for renal stone formation. A review of CLU Working Group // Arch. Ital. Urol. Androl. — 2015. — Vol. 87(2). — P. 105—120.
18. Sadaf H., Raza S.I., Hassan S.W. Role of gut microbiota against calcium oxalate // Microbiol. Pathog. — 2017. — Vol. 109. — P. 287—291.
19. Suryavanshi M.V., Bhute S.S., Jadhav S.D. et al. Hyperoxaluria leads to dysbiosis and drives selective enrichment of oxalate metabolizing bacterial species in recurrent kidney stone endures // Sci. Rep. — 2016. — Vol. 6. — 34712.
20. Ticinesi A., Milani C., Guerra A. et al. Understanding the gut-kidney axis in nephrolithiasis: an analysis of the gut microbiota composition and functionality of stone formers // Gut. — 2018. — Vol. 67(12). — P. 2097—2106.
21. Ticinesi A., Nouvenne A., Chiussi G. et al. Calcium oxalate nephrolithiasis and gut microbiota: not just a gut-kidney axis // A Nutritional Perspective. Nutrients. — 2020. — Vol. 12(2). — E548.
22. Zampini A., Nguyen A.H., Rose E. et al. Defining dysbiosis in patients with urolithiasis // Sci. Rep. — 2019. — Vol. 9(1). — 5425.

І. А. Деркач¹, А. Е. Дорофєєв², М. М. Руденко³, Г. А. Дорофєєва⁴, Ю. З. Диня²¹Трускавецька міська лікарня²Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, Київ³Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ⁴Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України, Київ

Роль кишкової мікробіоти у розвитку уролітіазу у пацієнтів із синдромом подразненого кишечника

Мета — вивчити зміни кишкової мікробіоти у хворих з поєднанням сечокам'яної хвороби (СКХ) і синдрому подразненого кишечника (СПК), а також вплив курсів рифаксиміну на частоту рецидивів оксалатного уролітіазу в цих пацієнтів.

Матеріали та методи. Було відібрано 320 хворих з однобічними поодинокими оксалатними каменями і супутнім СПК, які перебували на лікуванні в 2015—2017 рр. Серед них був 131 чоловік і 189 жінок, середній вік — $(47,4 \pm 2,1)$ року. За хімічним складом розподіл каменів був таким: оксалатні — у 158 пацієнтів, змішані оксалатнофосфатні (оксалатів понад 50%) — у 162. Методом випадкової вибірки хворих розподілили на дві групи. В першу залучено 120 пацієнтів, яким призначали рифаксимін. Повторний курс рифаксиміну призначали через 6 міс, а при збереженні СНБР і/або симптоматики СПК у подальшому — раз на 6 міс. Доза рифаксиміну становила 1200 мг/добу протягом 14 днів. Другу групу утворили 200 хворих. У всіх пацієнтів проводили оцінку синдрому надлишкового бактеріального росту (СНБР) і брали зразки калу для полімеразної ланцюгової реакції. Через кожні 6 міс проводили дихальний тест на СНБР. Через 3 роки всім хворим в обов'язковому порядку робили сонографічне дослідження для виявлення рецидиву каменів і водневий дихальний тест на СНБР.

Результати. Дослідження закінчили 309 хворих: з першої групи вибуло 4 пацієнти, з другої — 7. У хворих з СКХ у 19,5% випадків виявлено симптоми СПК. При поєднанні СКХ із СПК у 5,2 разу частіше, ніж у здорових осіб, діагностовано СНБР. У фекальній мікробіоті у цих пацієнтів статистично значущо підвищена кількість *Actinobacteria*

і знижена – *Firmicutes*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Akkermansia muciniphila* і величина співвідношення *Firmicutes/Bacteroidetes*, що може знижувати руйнування оксалатів та підвищувати ризик СКХ.

Висновки. Застосування рифаксиміну в дозі 1200 мг/добу протягом 14 днів сприяло статистично значущому зменшенню СНБР. Повторні курси рифаксиміну кожні 6 міс пацієнтам із СНБР і персистуванням симптомів СПК (у середньому – 1,07 курсу на рік) супроводжувалися статистично значущим зменшенням рецидивів СКХ (відносний ризик – 0,608; $p = 0,033$; NNT = 9,466).

Ключові слова: мікробіота, уролітіаз, синдром подразненого кишечника.

I. A. Derkach¹, A. E. Dorofeyev², M. M. Rudenko³, G. A. Dorofeyeva⁴, Yu. Z. Dynia²

¹Truskavets City Hospital

²P. L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv

³O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

⁴SI «D. F. Chebotarev Institute of Gerontology of NAMS of Ukraine», Kyiv

The role of intestinal microbiota in the development of urolithiasis in patients with an irritable bowel syndrome

Objective – to study changes in the intestinal microbiota in patients with a combination of urolithiasis and irritable bowel syndrome (IBS), as well as the effect of rifaximin courses on the recurrence rate of oxalate urolithiasis in these patients.

Materials and methods. The study involved 320 patients with unilateral single oxalate stones, with concomitant IBS, who were treated in years 2015–2017. Among them were 131 men and 189 women, the average age was 47.4 ± 2.1 years. According to the chemical composition, the stones were distributed as follows: oxalate stones in 158 patients, and mixed oxalate-phosphate stones (more than 50 % oxalate) in 162 patients. Initially (before discharge from the urological hospital), all patients were evaluated for excess bacterial overgrowth syndrome (SIBO) and feces were taken for the subsequent polymerase chain reaction (PCR). A breath test for SIBO was performed every 6 months. After 3 years, all patients underwent an obligatory sonographic examination to detect recurrence of stones and a hydrogen respiratory test for SIBO. By random sampling, patients with urolithiasis and IBS were divided into 2 groups. The first group included 120 patients who were administered rifaximin. A second course of rifaximin was prescribed after 6 months, and while maintaining SIBO and/ or symptoms of IBS, once every 6 months. The dose of rifaximin was 1200 mg per day for 14 days. The second comparison group consisted of 200 patients.

Results. In total, 309 patients completed investigation, 4 patients dropped out from the first group, and 7 subjects from the second group. IBS symptoms were revealed in 19.5 % of patients with urolithiasis. The SIBO incidence in patients with the combination of urolithiasis and IBS was in 5.2 times higher than in healthy subjects. The fecal microbiota of these patients demonstrated significantly higher number of *Actinobacteria* and lower *Firmicutes*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Akkermansia muciniphila* and the ratio of *Firmicutes/Bacteroidetes*, which can reduce the destruction of oxalates and the increase risk of urolithiasis.

Conclusions. The use of rifaximin at 1200 mg/ day for 14 days resulted in the significant decrease in SIBO. Repeated courses of rifaximin, every 6 months, in patients with SIBO and persistent symptoms of IBS (an average of 1.07 per year) were accompanied by a significant decrease in relapses of the urolithiasis. Relative risk = 0.608; $p = 0.033$; NNT = 9.466.

Key words: microbiota, urolithiasis, irritable bowel syndrome.

Синдром раздраженного кишечника с запором: возможности пребиотической терапии

Многочисленные исследования показали, что синдром раздраженного кишечника (СРК) может быть обусловлен динамичным, индивидуальным сочетанием внутренних и внешних условий, включая генетику, иммунный ответ, окружающую среду, стресс, диету и кишечный микробиом. К дополнительным факторам риска относятся воздействие антибиотиков широкого спектра действия и инфекция желудочно-кишечного тракта. Несмотря на многофакторную природу СРК, существуют четкие, обнаруживаемые микробные различия у пациентов по сравнению со здоровыми лицами, а исследования, посвященные тестированию и мониторингу микробиома, предполагают, что измененный микробиом может сделать человека более восприимчивым к данному заболеванию.

В последние годы исследования были сосредоточены на использовании пищевых волокон и пребиотиков, поскольку многие из этих полисахаридов могут метаболизироваться микробиотой кишечника, что приводит к образованию короткоцепочечных жирных кислот. Пребиотическая специфичность фруктанов (инулина) опосредуется через видоспецифичные геновые кластеры в сахаролитических бактериях, контролируемые сигнальными сенсорами для разных субстратов. Польза пребиотика для здоровья связана с иммунной регуляцией и выработкой бактериальных метаболитов.

Большое количество рандомизированных клинических исследований применения инулина как бифидогенного пребиотика показали его клиническую эффективность при лечении запоров у пациентов с СРК, воспалительными заболеваниями кишечника, возможность модулировать кишечную микробиоту, влиять на дисбиоз кишечника, оказывать иммуномодулирующее, противовоспалительное действие на слизистую оболочку кишечника, поддерживать гомеостаз колоноцитов.

В качестве терапевтической мишени перспективным является стимулирование специфического пребиотического роста бифидобактерий инулином.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, инулин, пребиотик.

Синдром раздраженного кишечника (СРК) является одним из наиболее часто диагностируемых функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта, затрагивающим более 11–15% населения мира, что обуславливает необходимость лучшего понимания причин заболевания и его патогенетических механизмов развития. Это расстройство представляет проблему как для врачей, так и для пациентов, так как обычно проявляется гетерогенными и неспецифическими симптомами, которые сильно влияют на качество жизни.

Многочисленные исследования показали, что СРК может быть обусловлен динамичным, индивидуальным сочетанием внутренних и внешних условий, включая генетику, иммунный ответ, окружающую среду, стресс, диету и кишечный микробиом. К дополнительным факторам риска относятся воздействие антибиотиков широкого спектра действия и инфекция желудочно-кишечного тракта.

В настоящее время приоритетным направлением в изучении патофизиологических механизмов развития заболевания является выявление микробных сигнатур (микробного разнообразия) СРК в зависимости от



**Т. Д. Звягинцева,
А. И. Чернобай**

Харьковская
медицинская академия
последипломного
образования

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Звягінцева Тетяна Дмитрівна

д. мед. н., проф., зав. кафедри
61176, м. Харків, вул. Корчагінців, 58
Тел. (57) 738-71-96

Стаття надійшла до редакції
17 липня 2020 р.

его подтипа для совершенствования диагностики и лечения.

Несмотря на многофакторную природу СРК, существуют четкие, обнаруживаемые микробные различия у пациентов по сравнению со здоровыми лицами, а исследования, посвященные тестированию и мониторингу микробиома, предполагают, что измененный микробиом может сделать человека более восприимчивым к данному заболеванию [6].

Микробиота нормального кишечника человека представляет собой сложную, в основном анаэробную экосистему, которая играет ключевую роль в поддержании здоровья и физиологических функций хозяина. Эта микробиота действует как барьер против патогенов, стимулирует иммунную систему хозяина и вырабатывает большое количество соединений, образующихся в результате метаболизма пищевых и эндогенных субстратов, которые могут воздействовать на организм хозяина. Нарушение стабильности микробной экосистемы способствует возникновению и персистенции симптомов СРК [9].

Углеводный обмен является центральным процессом, снабжающим организм питательными веществами и энергией.

Критический функциональный дисбиоз микробиоты кишечника у пациентов с СРК в конечном итоге нарушает ферментативные процессы в кишечнике и физиологию хозяина. Этот дисбиоз может изменить метаболический выход и особенно увеличить производство токсичных сульфидов, которые могут влиять на моторику, висцеральную чувствительность и вызвать симптомы СРК.

Кишечная микробиота при СРК характеризуется выраженным функциональным дисбалансом, заключающимся в значительном увеличении популяции *Enterobacteriaceae* по сравнению со здоровыми лицами и уменьшении популяций молочнокислых бактерий (бифидобактерий, в меньшей степени — лактобацилл), при этом количество бифидобактерий более чем в 10 раз ниже при СРК [5, 13, 17].

Бифидобактерии считают полезными для хозяина, поскольку они могут ингибировать рост потенциально патогенных бактерий, поэтому при СРК уменьшение популяции бифидобактерий может негативно влиять на здоровье кишечника, способствуя росту энтеробактерий [9].

Наиболее многочисленными группами в образцах фекалий пациентов с СРК являются преобладающие группы *Bacteroides* — *Prevotella*, *Lachnospiraceae* (кластер *Clostridial* XIV), *Ruminococcaceae* (*Clostridial* кластер IV), а также *Veillonellaceae* (*Clostridial* кластера IX).

Численность *Roseburia* — *Eubacterium rectale* — преобладающей бактериальной группы *Lachnospiraceae*, продуцирующей бутират в кишечнике человека, и бифидобактерий значительно меньше у пациентов с СРК по сравнению со здоровыми лицами без значительного различия в количестве лактобацилл и *Faecalibacterium prausnitzii*, еще одного важного вида бактерий, продуцирующих бутират.

Небольшое снижение производства бутирата микробиотой при СРК может быть связано с уменьшением количества определенных бактерий, вырабатывающих бутират, который оказывает противовоспалительный эффект, усиливает защитный барьер толстой кишки и снижает агрессивность окислительного стресса.

Микробные изменения, выявленные у пациентов с СРК, могут быть связаны с генезом симптомов заболевания, что обосновывает возможность патогенетической терапии с использованием диетических модификаций (low-FODMAP diet), пребиотических пищевых волокон с бифидогенной активностью и пребиотиков [19].

Неперевариваемые углеводы, которые могут вызвать бифидогенный сдвиг в микробиоте толстой кишки, называются пребиотиками. G. R. Gibson и M. Roberfroйд дали следующее определение пребиотикам: «неперевариваемые пищевые ингредиенты, которые благотворно влияют на хозяина путем избирательной стимуляции роста и/или активности одного или ограниченного числа видов бактерий в толстой кишке и, таким образом, улучшают здоровье» [31].

В последние годы исследования были сосредоточены на использовании пищевых волокон и пребиотиков, поскольку многие из этих полисахаридов могут метаболизироваться микробиотой кишечника, что приводит к образованию короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК). Метаболиты пребиотической ферментации также обладают противовоспалительными и иммуномодулирующими свойствами, что позволяет использовать их в лечении ряда патологических состояний. К этой категории продуктов относятся фруктаны с короткой и длинной цепью (фруктоолигосахариды (ФОС) и инулин), галактоолигосахариды (ГОС) и лактулоза [3, 4, 15, 31]. Эти соединения, если их вводить в рацион питания в небольших количествах (5–20 г/сут), стимулируют рост бифидобактерий, бактероидов и лактобацилл. Галактоолигосахариды, фруктоолигосахариды и инулин являются наиболее изученными пребиотиками.

Пребиотическая специфичность фруктанов (инулина) опосредуется через видоспецифичные генные кластеры в сахаролитических бактериях, контролируемые сигнальными сенсорами для

разных субстратов. Польза пребиотика для здоровья связана с иммунной регуляцией и выработкой бактериальных метаболитов.

У человека пребиотические добавки приводят к увеличению роста специфической кишечной микробиоты (например, бифидобактерий), иммунной модуляции и в зависимости от увеличения бактерий — к продукции КЦЖК.

Исследования с добавлением пребиотиков показали перспективность использования их в низких дозах для модуляции кишечных бактерий и уменьшения симптомов при СРК [7, 15, 31].

Основные характеристики пребиотиков (фруктанов типа инулина):

- не усваиваются эндогенными ферментами в кишечнике человека;
- селективно ферментируются определенными родами/видами резидентной кишечной микробиоты;
- целенаправленно увеличивают количество специфических бактерий, которые приносят пользу для здоровья хозяина (бифидобактерии), и оптимизируют симбиоз между хозяином и микрофлорой;
- специфически увеличивают максимальную удельную скорость роста для *Bifidobacterium* spp. без увеличения роста других бактерий;
- осуществляют иммунную модуляцию через увеличение кишечных специфических иммуноглобулинов и иммунорегуляторных интерлейкинов, благотворно влияют на лимфоидную ткань, связанную с кишечником;
- повышают уровень фекального иммуноглобулина А;
- экспрессируют бóльшую выработку интерлейкина-10 и интерферона- γ ;
- стимулируют выработку КЦЖК (ацетата, пропионата, бутирата) и лактата, которые снижают рН в просвете кишки и предотвращают колонизацию чувствительных к кислотам энтеропатогенов. Производство ацетата способствует через перекрестное взаимодействие производству бутирата, который является основным субстратом для колоноцитов, сохраняя целостность кишечного эпителия;
- улучшают метаболические функции комменсальной флоры;
- модулируют трофические функции микробиоты;
- восстанавливают слизистый барьер кишечника;
- уменьшают количество провоспалительных интерлейкинов и оказывают противовоспалительное действие.

Пребиотики, как правило, диетические углеводы. Двумя основными углеводами, которые соответствуют критериям для пребиотиков, являются фруктаны инулинового типа и ГОС.

В последние годы появилось много публикаций и исследований пребиотического бифидогенного действия инулина.

Инулин, олигофруктоза или ФОС являются наиболее изученными пребиотиками. Инулин — это общий термин для обозначения всех β (2–1)-линейных фруктанов с разной степенью полимеризации. Из-за наличия β (2–1)-связей инулин не переваривается пищеварительными ферментами в тонкой кишке, он достигает в целостности толстой кишки, где ферментируется до КЦЖК и газов кишечными бактериями. Производство КЦЖК происходит путем сбраживания непереваренных углеводов. При ферментации образуются не только ацетат, пропионат и бутират как основные КЦЖК, но и лактат, важное промежуточное соединение при образовании КЦЖК. Считают, что эти продукты ферментации углеводов полезны для здоровья хозяина.

Бифидогенный эффект инулина и олигофруктозы в настоящее время хорошо известен. Фруктаны инулинового типа могут снижать выработку потенциально токсичных метаболитов и вызывать важные иммуноопосредованные эффекты (рисунок).

В экспериментальных и клинических исследованиях получены доказательства пребиотического действия фруктанов, которые образуются из инулина: одновременно с бифидогенным изменением состава кишечной микрофлоры изменяется метаболизм микробиоты.

Q. Le Bastard и соавт. провели систематический обзор исследований влияния инулина на кишечный микробиом у взрослых лиц. Авторы искали в базах данных MEDLINE, EMBASE, Web of Science и Scopus статьи, опубликованные в рецензируемых журналах и проиндексированные до марта 2019 г. В 9 оригинальных статьях сообщалось о влиянии инулина на состав микробиома у взрослых лиц. Семь исследований были рандомизированными двойными слепыми плацебоконтролируемыми. Исследования значительно различались по дизайну (в 3 изучали инулин и олигофруктозу), протоколам приема добавок (от 5 до 20 г/сут инулина) и методам оценки микробиома (секвенирование гена 16S рРНК). Наиболее частым изменением было увеличение количества *Bifidobacterium*. Другие согласующиеся результаты включали повышение относительного содержания *Anaerostipes*, *Faecalibacterium* и *Lactobacillus*,

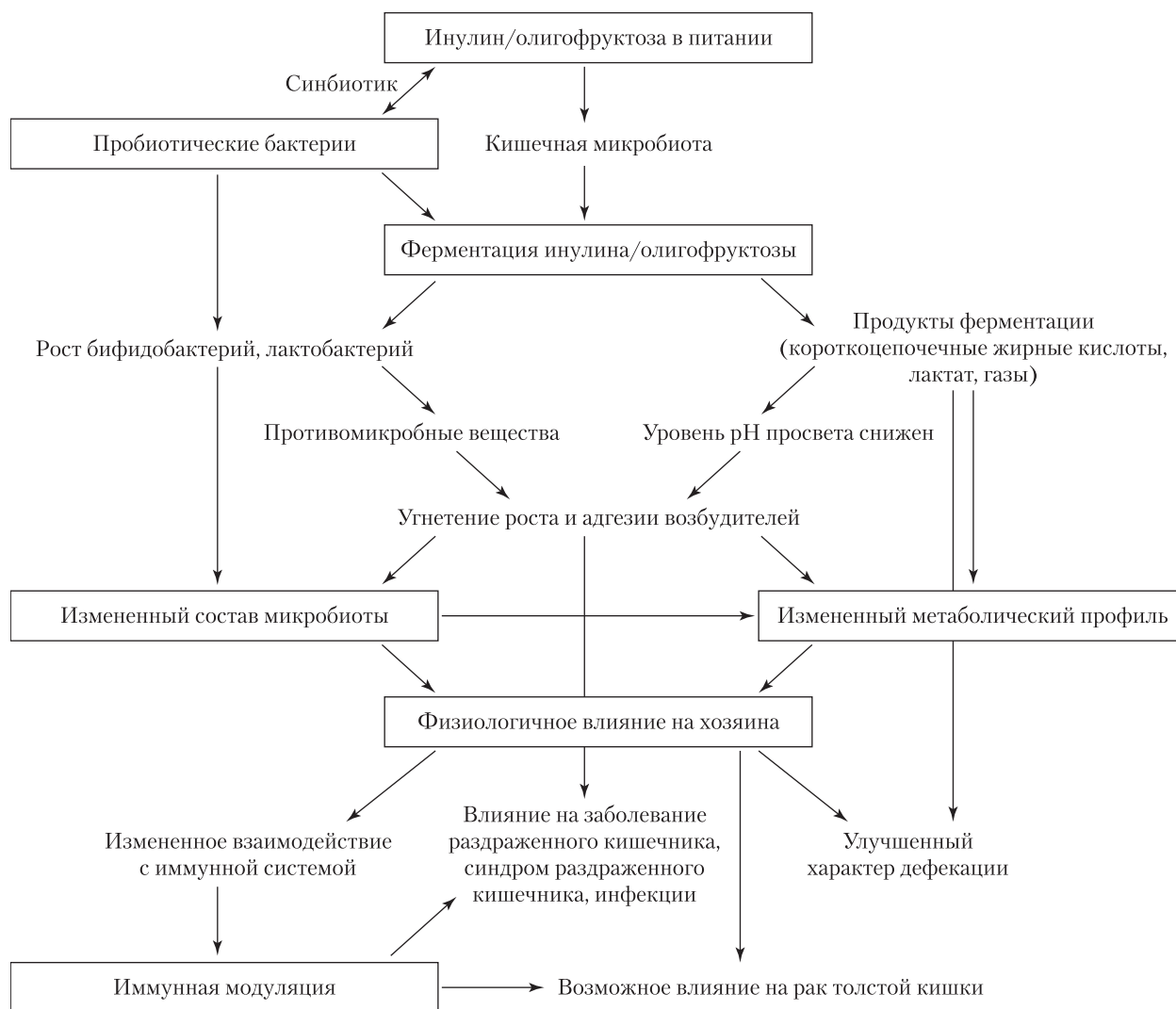


Рисунок. Микробиота-зависимые механизмы физиологических эффектов, индуцируемых инулин/олигофруктозой или пробиотическими бактериями [29]

а также уменьшение относительного содержания *Bacteroides* после приема инулина [21].

A. Mika и соавт. [23] сообщили о рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом перекрестном исследовании с участием 44 здоровых добровольцев с запорами. Изучали частоту и консистенцию стула, желудочно-кишечные характеристики и качество жизни. Каждый период исследования включал начальную фазу, затем 4 нед ежедневного приема 3 × 4 г инулина или мальтодекстрина (плацебо). Использование «Орафти Инулин» значительно увеличивало частоту стула по сравнению с плацебо (медиана – 4,0 [IQR – 2,5–4,5] и 3,0 [IQR 2,5–4,0] стула в неделю, $p = 0,038$). Это сопровождалось смягчением стула и тенденцией к большей удовлетворенности дефекацией по сравнению с плацебо ($p = 0,059$). Препарат «Орафти Инулин» был эффективен у добровольцев с хроническим запором и значительно улучшил функцию кишечника.

L. Collado Yurrita и соавт. (2014) сообщили о проведении метаанализа рандомизированных контролируемых клинических испытаний, основанного на поиске литературы за период 1995–2013 г. (дескрипторы: инулин и запоры) в базах данных Кокранов PubMed, ScieLo и Central Trials Register. Всего было найдено 24 статьи, 5 из которых были отобраны для этого метаанализа. В исследованиях участвовали в общей сложности 252 человека (экспериментальная группа ($n = 144$) и контрольная группа ($n = 108$)). Авторы обнаружили значительное общее влияние инулина на частоту стула (DEM = 0,69, 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,04–1,34), консистенцию стула по Бристольской шкале (DEM = 1,07; 95 % ДИ 0,70–1,45), время прохождения (DEM = –0,57; 95 % ДИ –0,99–0,15) и твердость стула (OP = 0,42; 95 % ДИ 0,26–0,70). Авторы пришли к выводу, что прием инулина положительно влияет на функцию кишечника [10].

D. Vandeputte и соавт. [28] проанализировали образцы фекалий, собранные в ходе двойного слепого рандомизированного перекрестного исследования, проведенного для оценки влияния потребления инулина на частоту стула у здоровых взрослых с легким запором. Уменьшение количества *Bifidophila* (рода, содержащего известные патобионты) после потребления инулина было связано как с более мягким стулом, так и с благоприятным изменением специфических показателей запора, определяющих качество жизни.

A. Costabile и соавт. сообщили о проведенном двойном слепом перекрестном исследовании с участием 32 здоровых взрослых, которые были рандомизированы на две группы и потребляли 10 г/сут инулина с очень длинной цепью (VLCI) или мальтодекстрина в течение двух 3-недельных периодов исследования. Количество фекальных бифидобактерий и лактобацилл было значительно выше при приеме инулина (VLCI) по сравнению с плацебо. Содержание бактерий группы *Atopobium* значительно увеличилось, а *Bacteroides-Prevotella* — значительно уменьшилось. Существенных изменений в концентрации фекальных КЦЖК не выявили. Не наблюдали неблагоприятных желудочно-кишечных симптомов, кроме легкого и умеренного вздутия живота при приеме внутрь VLCI. Авторы подчеркивают, что ежедневное потребление VLCI, извлеченного из топинамбура, оказывало выраженный пребиотический эффект на состав микробиоты фекалий человека и хорошо переносилось всеми добровольцами [11].

Большое количество исследований продемонстрировали значительные бифидогенные изменения в составе микробиоты толстой кишки после потребления инулина или олигофруктозы. Наиболее низкая доза, демонстрирующая бифидогенный эффект, составляла 5 г/сут для инулина и олигофруктозы и 9 г/сут в течение длительного времени — для инулина [22].

В некоторых исследованиях с инулином также было обнаружено уменьшение количества потенциально патогенных видов, таких как *Clostridium* spp. [16].

У пожилых лиц отмечено уменьшение количества бифидобактерий и увеличение — энтеробактерий и клостридий, поэтому предположительно у пожилых лиц бифидогенный эффект инулина может быть более выраженным [22].

Ряд исследований с участием взрослых пациентов с запорами показали благоприятные результаты при использовании инулина. Доказано, что нативный инулин в дозе 20 г/сут увеличивает частоту стула. Сопоставимый эффект выявлен в двух других исследованиях с использованием

длинноцепочечного инулина в дозе 15 г/сут или ФОС в дозе 10 г/сут. Исследование с участием 35 пожилых лиц с запором также показало значительное улучшение частоты стула. Стул был мягкий, но поноса не наблюдали. Кроме того, все пациенты сообщили об отсутствии тошноты и головных болей — жалоб, которые часто сопровождают запоры [8].

M. V. Roberfroid и соавт. утверждали, что суточная доза инулина не является определяющим фактором пребиотического эффекта, на величину бифидогенного эффекта в основном влияет количество бифидобактерий, содержащихся в толстой кишке до начала приема пребиотика, что отмечено во многих исследованиях с участием взрослых добровольцев [20, 27].

B. Kleessen и соавт. [20] показали, что добавление инулина в дозе 20 или 40 г/сут значительно увеличивает количество бифидобактерий у женщин, страдающих запорами. Этот результат подтвердил полученные ранее данные предварительного исследования в группе из восьми пожилых мужчин с запорами, которые принимали 40 г инулина в сутки.

В исследовании на добровольцах с обогащенным олигофруктозой инулином V. de Preter и соавт. [12] показали, что вместе с увеличением количества бифидобактерий в фекалиях снижается продуцирование аммиака и п-крезола в толстой кишке.

Таким образом, большое количество рандомизированных клинических исследований применения инулина как бифидогенного пребиотика показали его клиническую эффективность при лечении запоров у пациентов с СРК, воспалительными заболеваниями кишечника, возможность модулировать кишечную микробиоту, влиять на дисбиоз кишечника, оказывать иммуномодулирующее, противовоспалительное действие на слизистую оболочку кишечника, поддерживать гомеостаз колоноцитов.

В качестве терапевтической мишени перспективным является стимулирование специфического пребиотического роста бифидобактерий инулином.

«Инулин-нео» («Иннео-фарм») представляет собой диетическую добавку, содержащую концентрат топинамбура с 75% содержанием инулина, которую рекомендуют при функциональных и органических заболеваниях кишечника, в частности при СРК с запором, функциональном запоре, дисбиозе кишечника.

Растительный инулин считают аналогом человеческого гликогена. Этот природный углевод содержится более чем в 3 тыс. видов растений. Им богата корневая система топинамбура, туберозы,

нарцисса, одуванчика. Концентрація інуліна в цих рослинах досягає 20 %, що в пересчеті на сухий залишок становить більше 70 %.

Інулін має солодкуватий присмак і не має синтетических аналогів. Из-за невосприимчивости пребиотика к пищеварительным ферментам он полностью сохраняет целебные качества при прохождении через кишечник. Нерасщепленные остатки инулина очищают желудочно-кишечный тракт и выводят с собой наружу токсины, радионуклиды, вредный холестерин, соли тяжелых металлов.

Інулін як природний полісахарид має наступними властивостями:

- стимулює на 30 % усвоєння життєво важливих мінералів. Це сприяє формуванню кісткової тканини, покращує її щільність, що уповільнює прогресування вікового остеопороза;
- є імунomodulatory, стимулює витривалість організму, активує метаболізм;
- допомагає схудненню, імітує насичення без прибиавки калорій;
- заміняє кофе без його негативних ефектів;
- має здатність покращувати смакові якості при приготуванні страв, надаючи їм сливочний смак;
- активує лімфоїдну тканину, підвищуючи місцевий імунітет в кишечнику, бронхах, мочеполовій системі;
- демонструє гепатопротекторні властивості, стимулює регенерацію печінки;
- чудово зволожує шкіру, насичує її киснем, стимулює синтез власного колагену;
- активно впливає на обмін речовин. Входить до складу спортивного харчування, що містить гейнери, білкові маси;
- не всмоктується в шлунково-кишковому тракті. Обволакиваючи стінки шлунка, інулін набуває гелеподібного стану і надійно захищає слизову оболонку від будь-яких подразнюючих агентів, в тому числі від етанолу і нікотину.

Нами проведено дослідження з метою оцінити терапевтичну ефективність препарату «Інулін-нео» у пацієнтів з СРК з запорами.

Під наглядом перебували 30 пацієнтів з діагнозом СРК з запором в віці від 22 до 46 років. Серед пацієнтів було 19 (63,3 %) жінок, що узгоджується з даними літератури про переважаєність осіб жіночої статі серед хворих на СРК з запорами і пов'язано з гормональними відмінностями (полові гормони можуть впливати на функцію шлунково-кишкового тракту і важкість симптомів СРК) [9]. Ожиріння

I ступеня діагностовано у 46 % пацієнтів (середній індекс маси тіла — $(30,6 \pm 4,1)$ кг/м²).

Діагноз був верифікований відповідно до Римських критеріїв IV (діагноз СРК правомочен, якщо пацієнт відчуває абдомінальну біль по меншій мірі 1 раз в тиждень протягом 3 останніх місяців; існує зв'язок болю з двома або більше з наступних критеріїв: пов'язана з дефекацією, асоціюється з зміною частоти опорожнення, асоціюється з зміною зовнішньої форми стільця. Критерії відповідають вимогам при наявності симптомів протягом останніх 3 міс з початку прояву захворювання і по крайній мірі 6 міс перед діагностикою) і на основі Бристольської шкали форми стільця (СРК діагностували при наявності більше 25 % опорожнень кишечника з формою стільця, що відповідає 1 або 2 типу за Бристольської шкалою і менше 25 % опорожнень кишечника з формою стільця, що відповідає 7 або 8 типу за Бристольської шкалою).

Всім пацієнтам виконували посев кала на дисбактеріоз до і після лікування. Оцінку симптомів проводили з використанням 5-бальної шкали (0 — відсутність, 1 — дуже незначально, 2 — легко, 3 — помірно, 4 — дуже виражений симптом) [23].

Серед передбачуваних причин запору були порушення харчування і шкідливі харчові пристрасті (фаст-фуд, смажена і копчена їжа, недостатнє вживання рідини, відмова від перших страв, несбалансоване харчування і т. д.), стреси, гіподинамія, вживання антибіотиків і препаратів, уповільнюють кишковий транзит (седативні, транквілізатори). В анамнезі хвороби у 36 % пацієнтів при ірригоскопії виявлено долихосигма, у 32 % — зниження моторики товстої кишки.

Всі пацієнти на фоні модифікації дієти отримували пребіотичну добавку «Інулін-нео» по 1 саше (6 г) 2 рази в добу перед прийомом їжі, розчинивши вміст пакетика в половині склянки води або додавши в їжу (каші, пюре, кисломолочні продукти), протягом 3–4 тижнів.

Пред'являемими скаргами були рідке опорожнення кишечника (в середньому 2–3 рази в тиждень), супроводжується періодично невираженою боллю у 26 (86,6 %) хворих; неповне опорожнення кишечника — у 22 (73,3) %, напруження при дефекації — у 20 (66,6 %), вздуття живота — у 19 (63,3 %). Астенічний синдром відзначено у половини хворих, зниження якості життя — у 25 (83,3 %), що відповідає даним літератури про те, що у пацієнтів з СРК часто спостерігається низька якість життя і високий рівень тривожності і депресії [6].

Большинство пациентов (22 (73,3%)) оценили выраженность запора и чувство неполного опорожнения кишечника 3 баллами, 4 (15,3%) — 4 баллами. Вздутие живота оценили 3 баллами 11 (57,8%) пациентов из 19 и 2 баллами — 7 (23,3%), что согласуется с данными, полученными другими исследователями [10, 11].

Уже на 3-и–5-е сутки лечения «Инулином-нео» отмечено улучшение опорожнения кишечника до 3–4 раз в неделю, более мягкая консистенция стула у 16 (61,5%) пациентов и исчезновение в связи с этим болевых ощущений у 73% больных, увеличение частоты дефекаций — у 10 (38,4%), уменьшение вздутия живота — у 13 (68,4%) и его исчезновение — у 6 (31,5%) из 19, у которых имелось вздутие живота до лечения ($p < 0,05$).

Механизм, с помощью которого инулин из топинамбура увеличивает частоту стула, заключается в его неперевариваемости в тонкой кишке и ферментации — в толстой.

Бактериальная ферментация инулина приводит к образованию КЦЖК, лактата и газов, что сопровождается увеличением бактериальной клеточной массы и повышением содержания воды в просвете кишечника, стимуляцией перистальтики, повышением моторики желудочно-кишечного тракта, стул становится мягче и кишечник легко опорожняется. КЦЖК могут стимулировать перистальтический рефлекс, подобный тому, который индуцируется механической стимуляцией [10, 16, 23].

При оценке результатов посева кала на дисбактериоз у большинства пациентов (22 (73,3%)) отмечено снижение уровня бифидо- и лактобактерий, причем количество бифидобактерий уменьшилось более значительно ($< 10^6$ КОЕ), что совпадает с мнением многих авторов о снижении содержания бифидофлоры при запорах у пациентов с СРК [9, 11].

К концу лечения (на 14-й день) общая оценка выраженности запора составила 2 балла

(слегка выраженный) у 24 (80%) пациентов и 1 балл (очень незначительно выраженный симптом) — у 6 (20%). Вздутие живота в 2 балла отмечали 10 (52,6%) пациентов, отсутствие симптома (1 балл) — 9 (47,3%). «Инулин-нео» способствует нормализации транзита содержимого по кишечнику, стимулируя опорожнение кишечника, улучшая процессы пищеварения и положительно влияя на кишечную микробиоту. На смягчение консистенции стула, облегчающей процесс дефекации при приеме инулина, указывают многие авторы рандомизированных клинических исследований [10, 23].

При оценке результатов посева кала на дисбактериоз в конце лечения отмечена тенденция к увеличению количества бифидобактерий до 10^7 КОЕ у 16 (53,3%) пациентов из 30, что свидетельствует о бифидогенном пребиотическом эффекте «Инулина-нео» ($p < 0,05$) и согласуется с результатами, полученными другими авторами [6, 9, 10].

Отмечено уменьшение симптомов астении у 8 (53,3%) из 15 пациентов и улучшение качества жизни — у 68% (уменьшился физический дискомфорт и появилась удовлетворенность процессом лечения). Более высокая удовлетворенность пациентов при лечении инулином может объясняться улучшением частоты стула. Это указывает на то, что регулярное опорожнение является важным аспектом благополучия и качества жизни, а запор — значимым нарушением повседневной жизни, которое может быть улучшено при приеме внутрь «Инулина-нео».

Терапевтическая эффективность «Инулина-нео» при СРК обусловлена его пребиотическими бифидогенными свойствами, мягким слабительным действием, улучшением транзита кишечного содержимого, повышением частоты стула и смягчением его консистенции, снижением проявлений астении и улучшением качества жизни пациентов с запорами, отсутствием нежелательных побочных эффектов.

Сбор материала, анализ результатов и написание статьи проводились авторами совместно.

Список литературы

1. Звягинцева Т.Д., Гриднева С.В. Синдром раздраженного кишечника: современные представления и новые возможности коррекции // *Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини*. — 2018. — №2. — С. 4—9.
2. Звягинцева Т.Д., Скрипник І.М., Ткач С.М., Харченко Н.В. Функціональні розлади шлунково-кишкового тракту (Римські критерії IV — вибрані питання). — К., 2017. — 56 с.
3. Исаков В., Пилипенко В., Шаховская А. Эффективность обогащенного инулином йогурта на привычки кишечника у пациентов с синдромом раздраженного кишечника с запором: пилотное исследование. 2013 // *FASEB Journal*. — Т. 27. — Аннотация к встрече: lb426.
4. Титова Л. М., Алексанян И. Ю. Технология инулина: основные тенденции развития отрасли и спорные вопросы // *Пищевая промышленность*. — 2016. — № 1. — С. 46—51.
5. Abu Baker M. F., Mahamid M. The evolving role of gut microbiota in the management of irritable bowel syndrome: an overview of the current knowledge // *J. Clin. Med.* — 2020. — Vol. 49(3). — P. 685—684.
6. Agnello M., Carroll L. N., Imam N. Gut microbiome composition and risk factors in a large cross-sectional IBS cohort // *BMJ. Open Gastroenterol.* — 2020. — Vol. 7, N 1. — P. 1—12.
7. Ama S., McElligott M., Stevens S. Effect of inulin on microbiota composition and irritable bowel syndrome: a case Report // 2019.

- Доступно SSRN: <https://ssrn.com/abstract=3506404> или <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3506404>.
8. Causey J. I., Feirtag J. M., Gallaher D. D. et al. Effects of dietary inulin on serum lipids, blood glucose and the gastrointestinal environment in hypercholesterolemic men // *Nutr. Res.* — 2000. — Vol. 20. — P. 191—201.
 9. Chassard C., Dapoigny M., Scott K. P. et al. Functional dysbiosis within the gut microbiota of patients with constipated-irritable bowel syndrome // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2012. — Vol. 35 (7). — P. 828—838.
 10. Collado Yurrita L., San Mauro Martín I., Ciudad-Cabañas M. J. Effectiveness of inulin intake on indicators of chronic constipation: a meta-analysis of controlled randomized clinical trials // *Nutr. Hosp.* — 2014. — Vol. 30 (2). — P. 244—252.
 11. Costabile A., Kolida S., Klinder A., Gietl E. A double-blind, placebo-controlled, cross-over study to establish the bifidogenic effect of a very-long-chain inulin extracted from globe artichoke (*Cynara scolymus*) in healthy human subjects // *Br. J. Nutr.* — 2010. — Vol. 104 (7). — P. 1007—1017.
 12. De Preter V., Vanhoutte T., Huys G. et al. Baseline microbiota activity and initial bifidobacteria counts influence responses to prebiotic dosing in healthy subjects // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2008. — Vol. 27. — P. 504—513.
 13. Duan R., Zhu S., Wang B. et al. Alterations of gut microbiota in patients with irritable bowel syndrome based on 16S rRNA-targeted sequencing: A systematic review // *Clin. Transl. Gastroenterol.* — 2019. — Vol. 10 (2). — P. e00012.
 14. Esquerre N., Basso L., Defaye M. et al. Colitis-induced microbial perturbation promotes postinflammatory visceral hypersensitivity // *Cell. Mol. Gastroenterol. Hepatol.* — 2020. — Vol. 11. — P. 225—244.
 15. Gibson G., Hutkins R., Sanders M. E. et al. Expert Consensus Document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) Consensus Statement on the Definition and Scope of Prebiotics // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* — 2017. — Vol. 14 (8). — P. 491—502.
 16. Gibson G. R., Roberfroid M. B. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics // *J. Nutr.* — 1995. — Vol. 125. — P. 1401—1412.
 17. Harris L. A., Baffy N. Modulation of the gut microbiota: A focus on treatments for irritable bowel syndrome // *Postgrad. Med.* — 2017. — Vol. 129, N8. — P. 872—888.
 18. Hiel S., Bindels L. B., Pachikianet B. D. et al. Effects of a diet based on inulin-rich vegetables on gut health and nutritional behavior in healthy humans // *J. Clin. Nutr.* — 2019. — Vol. 109. — P. 1683—1695.
 19. Hill P., Muir J. G., Gibson P. R. Controversies and recent developments of the Low-FODMAP Diet // *Gastroenterol. Hepatol.* — 2017. — Vol. 13 (1). — P. 36—45.
 20. Kleessen B., Sykura B., Zunft H. J. et al. Effects of inulin and lactose on fecal microflora, microbial activity, and bowel habit in elderly constipated persons // *Am. J. Clin. Nutr.* — 1997. — Vol. 65. — P. 1397—1402.
 21. Le Bastard Q., Chapelet G., Javaudin F. et al. The effects of inulin on gut microbial composition: a systematic review of evidence from human studies // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* — 2020. — Vol. 39. — P. 403—413.
 22. Meyer D., Stasse-Wolthuis M. The bifidogenic effect of inulin and oligofructose and its consequences for gut health // *Eur. J. Clin. Nutr.* — 2009. — Vol. 63. — P. 1277—1289. doi: 10.1038/ejcn.2009.64.
 23. Mika A., Siepelmeyer A., Holz A. Effect of chicory inulin intake on bowel function in healthy individuals with constipation: a randomized, double-blind, placebo-controlled study // *Int. J. Food Sci. Nutr.* — 2017. — Vol. 68, N 1. — P. 462—488.
 24. Muller M., Hermes G., Canfora E. et al. Distal colonic transit is linked to gut microbiota diversity and microbial fermentation in humans with slow colonic transit // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* — 2020. — Vol. 318, N2. — P. 361—369.
 25. Pier M., Guarino L., Altomare A. Mechanisms of action of prebiotics and their effects on gastro-intestinal disorders in adults // *Nutrients.* — 2020. — Vol. 9, N 12 (4). — P. 1037.
 26. Pittayanon R., Lau J. T., Yuhong Yuan. Gut microbiota in patients with irritable bowel syndrome: a systematic review // *Gastroenterology.* — 2019. — Vol. 157 (1). — P. 97—108.
 27. Roberfroid M. B., van Loo J. A., Gibson G. R. The bifidogenic nature of chicory inulin and its hydrolysis products // *J. Nutr.* — 1998. — Vol. 128. — P. 11—19.
 28. Vandeputte B., Falony G., Vieira-Silva S. et al. Prebiotic inulin-type fructans induce specific changes in the human gut microbiota // *Gut.* — 2017. — Vol. 66 (11). — P. 1968—1974.
 29. Vos A., M'Rabet L., Stahl B. et al. Immune-modulatory effects and potential working mechanisms of orally applied nondigestible carbohydrates // *Crit. Rev. Immunol.* — 2007. — Vol. 27. — P. 97—140.
 30. Wang L., Alammari N., Singh R., Nanavati J. Gut microbial dysbiosis in the irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis of case-control studies // *J. Acad. Nutr. Diet.* — 2020. — Vol. 120 (4). — P. 565—586.
 31. Wilson B., Whelan K. Prebiotic inulin-type fructans and galactooligosaccharides: definition, specificity, function, and application in gastrointestinal disorders // *JGH Gastroenterology and Hepatology.* — 2017. — Vol. 32, N51. — P. 64—68.

Т. Д. Звягінцева, А. І. Чернобай

Харківська медична академія післядипломної освіти

Синдром подразненого кишечника з запором: можливості пребіотичної терапії

Численні дослідження засвідчили, що синдром подразненого кишечника (СПК) може бути обумовлений динамічним, індивідуальним поєднанням внутрішніх і зовнішніх умов, зокрема генетики, імунної відповіді, навколишнього середовища, стресу, дієти і кишкового мікробіома. До додаткових чинників ризику зараховують вплив антибіотиків широкого спектру дії і інфекцію шлунково-кишкового тракту. Незважаючи на багатофакторну природу СПК, існують чіткі видимі мікробні відмінності у пацієнтів порівняно зі здоровими особами, а дослідження, присвячені тестуванням і моніторингу мікробіома, припускають, що змінений мікробіом може зробити людину більш сприйнятливою до даного захворювання.

Останніми роками дослідження були зосереджені на використанні харчових волокон і пребіотиків, оскільки багато які з цих полісахаридів можуть метаболізуватися мікробіотою кишечника, що приводить до утворення коротколанцюгових жирних кислот. Пребіотична специфічність фруктанів (инуліну) опосередковується через видоспецифічні генні кластери в цукролітичних бактеріях, контрольовані сигнальними сенсорами для різних субстратів. Користь пребіотика для здоров'я пов'язана з імунною регуляцією і виробленням бактеріальних метаболітів.

Велика кількість рандомізованих клінічних досліджень застосування інуліну як біфідогенного пребіотика засвідчили його клінічну ефективність при лікуванні запорів у пацієнтів із СПК, запальними захворюваннями кишечника,

можливість модулювати кишкову мікробіоту, впливати на дисбіоз кишечника, надавати імуномодулювальну, проти-запальну дію на слизову оболонку кишечника, підтримувати гомеостаз колоноцитів.

Як терапевтична мішень перспективним є стимулювання специфічного пребіотичного зростання біфідобактерій інуліном.

Ключові слова: синдром подразненого кишечника, інулін, пребіотик.

T. D. Zvyagintseva, A. I. Chernobay

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education

Irritable bowel syndrome with constipation: possibilities of prebiotic therapy

Numerous investigations have provided evidence that irritable bowel syndrome (IBS) can be stipulated by the dynamical individual combination of internal and external conditions, including genetics, immune response, environment, stress, diet, and intestinal microbiome. The additional risk factors of the disease include effects of a wide-spectrum antibiotics and gastrointestinal infections. Despite the multifactorial IBS nature, there are clear microbial differences in patients in comparison with healthy subjects, and investigations directed on the microbiome testing and monitoring, suggest that altered microbiome can make a person more susceptible to this disease.

Recent investigations were directed on the implementation of dietary fibers and prebiotics, due to the fact that many of these polysaccharides can be metabolized by intestinal microbiota кишечника, resulting in the formation of short chain fatty acids. The prebiotic specificity of fructans (inulin) is mediated through species-specific gene clusters in sucrolytic bacteria controlled by signal sensors for different substrates. The health benefits of prebiotics are related to immune regulation and the production of bacterial metabolites.

A great number of randomized clinical trials of the use of inulin as bifidogenic prebiotic proved its clinical effectiveness in the treatment of constipation in patients with IBS, inflammatory bowel diseases, as well as possibility to modulate intestinal microbiota, affect intestinal dysbiosis, provide immune modulating, anti-inflammatory actions on the intestinal mucosa, to support homeostasis of colonocytes.

As a therapeutic target, the stimulation of specific prebiotic growth of bifidobacteria by inulin is promising.

Key words: irritable bowel syndrome, inulin, prebiotic.

Цукровий діабет 2 типу: положення європейських протоколів щодо лікування і співпраці з пацієнтом у первинній медичній практиці



Л. С. Бабінець

Тернопільський
національний медичний
університет
імені І. Я. Горбачевського

Цукровий діабет (ЦД) є важливою проблемою для громадського здоров'я через високий рівень захворюваності та збільшення поширеності. Проаналізовано досвід медичної системи Хорватії та Словенії щодо організації лікувального процесу і співпраці з пацієнтом із ЦД 2 типу на основі клінічного протоколу первинної медичної допомоги та на прикладі клінічної ситуації.

Лікування пацієнтів із ЦД — це командна робота. Вона потребує узгодження дій багатьох зацікавлених сторін у системі охорони здоров'я. Сімейний лікар керує і координує догляд за пацієнтом, який перебуває у центрі комплексу цих заходів, з усіма його очікуваннями, бажаннями та уявленнями про хворобу та життя з нею. Ведення хворого на ЦД має відповідати таким рекомендаціям. Клінічна мета лікування хворих на ЦД — метаболічна регуляція та профілактика хронічних ускладнень. Мета, орієнтована на пацієнта, — його якість життя і задоволеність наданою допомогою. Тактику лікування ЦД обирають з урахуванням рівня глікемії та індивідуальних особливостей хворого. Важливим аспектом ведення пацієнта з ЦД є добре налагоджена співпраця з ним, а також розуміння пацієнтом, що запорукою дотримання призначень плану лікування є постійний обмін інформацією та обговорення з медичним працівником цілей лікування і догляду.

Оптимізація способу життя є найважливішим завданням для пацієнта з ЦД для того, щоб максимально знизити ризики прогресування хвороби і формування ускладнень. Регулярні й адекватно проведені заходи з ведення пацієнта з ЦД необхідні для його мотивації до змін і наполегливості в їх проведенні та вдосконаленні.

Ключові слова:

цукровий діабет, немедикаментозне лікування, співпраця з пацієнтом, гіполіпідемічна терапія, гіпоглікемічні препарати.

Через поширеність і хронічні ускладнення, котрі супроводжують цукровий діабет (ЦД), він є важливою проблемою охорони здоров'я, а також фінансовим і організаційним тягарем для людей і країни [3, 5]. Медичний супровід пацієнта з ЦД 2 типу в п'ять разів перевищує середні витрати на одного пацієнта в популяції. Це спричинено частішими госпіталізаціями, переважно з приводу серцево-судинних захворювань та інших ускладнень [4]. Пацієнт часто відвідує кабінет сімейної медицини, такі візити тривають найдовше, проводиться більше процедур, пацієнт консультується у більшій кількості фахівців. ЦД є обтяжливим для будь-якого пацієнта із соціальних та економічних причин для нього і його сім'ї. Відомо, що ЦД є причиною ранньої або стійкої втрати працездатності, а також ранньої смерті [1]. Актуальність проблеми також пояснюється тим, що ЦД набуває статусу пандемії в світі [1]. За оцінкою експертів ВООЗ, у світі прогнозується приріст кількості хворих, які страждають на ЦД, до 300 млн [3]. Нині понад 30 млн дорослих у країнах Європейського Союзу страждають на ЦД. За прогнозами науковців, найближчим часом ця недуга вразить понад 10% населення Європи [1]. В Україні також

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Бабінець Лілія Степанівна

д. мед. н., проф., зав. кафедри
первинної медико-санітарної
допомоги та загальної практики —
сімейної медицини
E-mail: lilyababinets@gmail.com

Стаття надійшла до редакції
25 червня 2020 р.

відбувається зростання кількості хворих на ЦД. Нині цей показник становить 2 млн осіб. Тому досвід таких європейських країн, як Хорватія і Словенія, дуже цінний для українських медиків з огляду на можливість досить швидкого впровадження його у практику первинної медичної допомоги [4].

Мета — проаналізувати досвід медичної системи Хорватії та Словенії щодо організації лікувального процесу і співпраці з пацієнтом із цукровим діабетом 2 типу на основі клінічного протоколу первинної медичної допомоги і на прикладі клінічної ситуації.

Основна мета лікування хворих на ЦД — досягти хорошого контролю над хворобою, щоб запобігти виникненню або посиленню хронічних ускладнень чи забезпечити їх легший перебіг. Важливою метою лікування пацієнта є якість його життя. Цілей лікування досягають регуляцією глікемії, артеріального тиску та вмісту ліпідів, а також шляхом раннього виявлення та лікування хронічних ускладнень. Наводимо важливі орієнтири при контролі над цими цілями [5].

У регуляції глікемії важливо досягти таких значень параметрів: HbA1c $\leq 7,0$ (для молодих здорових осіб $\leq 6,5\%$), глюкоза в крові натще — 4–7 ммоль/л, глюкоза в крові через 2 год після їди від 5 до 10 ммоль/л (або $< 8,0$ ммоль/л). Вище цільове значення HbA1c є прийнятним для літніх пацієнтів з гіпоглікемічними епізодами.

Орієнтирами щодо достатньої регуляції артеріального тиску (АТ) є такі: цільове значення $\leq 130/80$ мм рт. ст., прийом лікарських препаратів при АТ $\geq 140/90$ мм рт. ст. Хворим на ЦД з пошкодженими внутрішніми органами (печінка, підшлункова залоза, нирки та ін.) вводять препарати при АТ 130–139/80–89 мм рт. ст., прийом середників завжди слід супроводжувати відповідними нефармакологічними заходами. У разі діабетичної хвороби нирок препарати вводять при АТ і 130/80 мм рт. ст., цільове значення $< 130/80$ мм рт. ст. Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (або антагоністи рецепторів ангіотензину) є препаратами вибору (монотерапія або в поєднанні з діуретиком чи блокатором кальцієвих каналів) [4].

Важливою метою лікування хворого на ЦД 2 типу є регуляція порушеного обміну ліпідів. Її основна мета — зниження холестерину ліпопротеїдів низької густини (ЛПНГ), цільове значення $< 2,0$ ммоль/л. Заходи варіюють залежно від оціночного ризику та рівня ліпідів, насамперед холестерину ЛПНГ. При проведенні первинної профілактики слід досягти рівня холестерину ЛПНГ < 4 ммоль/л шляхом нефармакологічних заходів протягом 3 міс. Якщо цільове значення не

буде досягнуто, то необхідно призначити статини, якщо вміст холестерину ЛПНГ $> 3,0$ ммоль/л, то призначають статини, якщо > 4 ммоль/л, то вживають нефармакологічних заходів разом з призначенням статину негайно.

При проведенні вторинної профілактики у пацієнтів, які пережили порушення мозкового кровообігу або інфаркт міокарда, слід призначити статини незалежно від початкового вмісту холестерину ЛПНГ, цільове значення $< 2,0$ ммоль/л. Якщо рівень тригліцеридів $< 2,8$ ммоль/л, то після титрування статинів можна ввести фенофібрат або нікотинову кислоту. В разі дуже високого вмісту тригліцеридів ($> 4,5$ ммоль/л) можна лікувати дисліпідемію спочатку фенофібратом або нікотиновою кислотою, а потім додавати статини. Цільове значення холестерину ліпопротеїдів високої густини $> 1,0$ ммоль/л [4].

Таким чином, тактику лікування ЦД обирають з урахуванням рівня глікемії та індивідуальних особливостей пацієнта.

Оптимізація способу життя є найважливішим завданням для пацієнта з ЦД для того, щоб максимально знизити ризики прогресування хвороби і формування ускладнень. Цього досягають шляхом виховання та формування здорових звичок. Це найважливіший захід при лікуванні ЦД. Такого роду консультування не дуже відрізняється від звичайного консультування щодо здорового способу життя. Зміни способу життя можуть бути єдиною терапією або супроводжуватися призначенням препаратів чи інсуліну.

Наступним наріжним каменем ведення пацієнта з ЦД є формування раціонального харчового раціону. Просвіта щодо відповідної дієти має особливе значення. Пацієнта інформують щодо інгредієнтів, організації харчування, загальної добової норми споживання калорій з урахуванням індивідуальних особливостей (маса тіла, фізичні навантаження, робота, побажання, індивідуальні звички та культурно-соціальні особливості). Лікаря слід визначити проблеми щодо зміни раціону разом з пацієнтом, а потім розробити стратегію вирішення проблем. Це особливо стосується харчування в ресторанах, на роботі та придбання харчових продуктів (без препаратів для діабетиків). Дієта пацієнта, який отримує терапію інсуліном, ґрунтується на підрахунку кількості спожитих вуглеводів і потребує додаткового навчання. Окрім здорових харчових звичок, слід зменшити масу тіла (принаймні на 6–10% протягом 6 міс), а потім підтримувати досягнуту масу тіла, а також знизити споживання алкоголю [2, 5].

Дозування фізичної активності — важливий чинник лікування і реабілітації хворого на ЦД.

Рекомендації щодо регулярних фізичних навантажень відповідно до інструкцій щодо здорового способу життя мають урахувувати особливості лікування препаратами сульфонілсечовини або інсуліном. В обох випадках пацієнта слід попередити, що фізичні навантаження знижують рівень глюкози в крові та можуть призвести до гіпоглікемії. Тому фізичні навантаження рекомендують після їди, а дозування препарату зменшують або приймають додаткову їжу з вуглеводами. При призначенні фізичних навантажень слід урахувувати можливості, вік і стан здоров'я пацієнта. Необхідно заохочувати фізичні навантаження, які можуть відповідати рекомендаціям і побутовим звичкам пацієнта. Діяльність, яка потребує відвідування закладів та проводиться в рамках спеціальних організованих заходів, є неприйнятною і недоступною для більшості пацієнтів. Для тих, хто має високий ризик серцево-судинних захворювань, до початку регулярних фізичних навантажень рекомендовано пройти тест на серцевий стрес. За наявності деяких хронічних ускладнень ЦД, насамперед у пацієнтів з нейропатією та проблемами зору, існує підвищений ризик отримання травм.

Рекомендовано кинути курити. Лікар і його команда мають запропонувати пацієнтам з ЦД індивідуальну або групову професійну підтримку, яку здійснює сімейна медсестра або служба з профілактики залежності, організована в Хорватському інституті громадського здоров'я. Також допомагають таблетки і нікотинові пластири для зменшення тяги до цигарок [1].

Заходи медичної просвіти слід проводити після встановлення діагнозу, при змінах способу життя, якщо не досягнуто цілей контролю метаболічного синдрому або у разі надмірної маси тіла, не рідше одного разу на рік за бажанням пацієнта або його сім'ї.

Для медичної освіти потрібна належно обладнана кімната. Необхідно мати відповідний письмовий або наочний матеріал, щоб висвітлити зміст навчальної програми. Слід скоригувати метод надання інформації відповідно до когнітивних можливостей пацієнтів. Навчання проводять у разі згоди пацієнта після мотиваційної консультації. Пацієнт має активно брати участь у всіх фазах консультації. Мета полягає в тому, щоб пацієнт знав і розумів особливості захворювання та лікування, щоб мотивувати його до самодогляду за перебігом ЦД і брати активну участь у співпраці під час лікування [3].

Призначення медикаментозного лікування — надзвичайно відповідальна частина ведення пацієнта з ЦД. Лікування пероральними гіпоглікемічними засобами призначають, якщо цільові

значення глікемії не були досягнуті протягом 3 міс після початку немедикаментозних заходів.

Якщо препарати призначено, то слід проводити спостереження за пацієнтом з частотою візитів один раз на 1—3 міс. Першим призначають зазвичай метформін, який уводять поступово до досягнення задовільної терапевтичної відповіді. Якщо є протипоказання до метформіну (гіпоксія, хронічна хвороба печінки та/або нирок) або якщо пацієнт його не переносить, а також деяким пацієнтам із нормальною масою тіла лікування розпочинають з препаратів із групи сульфонілсечовини. Працюючим особам призначають репаглілід короткої дії. При регульованій глікемії, яка триває 2—3 міс, можна комбінувати пероральні препарати. Акарбозу застосовують переважно в поєднанні з іншими пероральними препаратами, коли необхідно зменшити постпрандіальну гіперглікемію.

Пероральну терапію трьома лікарськими засобами для зменшення глікемії застосовують лише якщо існують об'єктивні перешкоди для лікування інсуліном.

Нові лікарські засоби — це інгібітори дипептидилпептидази-4 (DPP4) і агоністи рецепторів GLP-1 (застосовують парентерально).

Якщо не вдається досягти цільових глікемічних значень за допомогою нефармакологічних заходів і максимальних доз пероральних комбінованих антигіперглікемічних комбінацій, то призначають лікування інсуліном. У разі ЦД 2 типу інсулін зазвичай поєднують з метформіном або препаратом сульфонілсечовини та інкретинами.

Слід контролювати також стан інших чинників ризику у пацієнта з ЦД. Окрім антигіперглікемічних препаратів, хворим на ЦД призначають препарати для зниження ризику серцево-судинних захворювань. Зниження вмісту холестерину дієтою та препаратами проводять, як описано вище.

Артеріальну гіпертензію лікують відповідно до рекомендацій щодо цього захворювання. Не рекомендують для застосування комбінацію β-адреноблокаторів і тіазидних діуретиків, оскільки це може вплинути на регуляцію глікемії. Лікування серцево-судинних захворювань проводять відповідно до принципів ведення цих захворювань.

Важливим аспектом ведення пацієнта з ЦД є добре налагоджена співпраця з ним, досягнення розуміння ним, що дотримання призначень плану лікування ґрунтується на постійному обміні інформацією та обговоренні з медичним працівником цілей лікування і догляду. Активна роль пацієнта полягає у тому, що він добре обізнаний та приймає рішення під час лікування

як партнер. Незважаючи на те, що пацієнт добре інформований і усвідомлює необхідність лікування, він стикається з різними перешкодами. Визнання складнощів та допомога в усуненні перешкод може значно поліпшити прихильність пацієнта. У кожного хворого є персональні професійні та соціальні цілі, які впливають на прихильність. ЦД — це хронічне захворювання, яке потребує значного коригування способу життя і зміни побутових звичок. Особливо це стосується немедикаментозних заходів, наприклад, споживання їжі, яке, окрім задоволення, має ще й лікувальне значення [2, 4].

Для доброї прихильності важливе не лише усвідомлення пацієнтом захворювання, а і його ставлення до нього та лікування. Пацієнт може реагувати на все, що стосується хвороби, з надмірною стурбованістю. Він часто потребує підтримки і допомоги сімейного лікаря, коли діагноз ЦД підтверджено.

З боку пацієнтів можливі два типи реагування. Більш виражена тривожність через страх перед хворобою може посилити співпрацю хворого на ЦД із сімейним лікарем. Пацієнт також може ігнорувати діагноз і запропоноване лікування. В першому випадку медичні працівники мають надати підтримку та вибрати оптимальні методи лікування, які будуть прийнятними для пацієнта і не порушать його якості життя. В другому — надати інформацію, щоб пацієнт усвідомив, що лікування необхідне і що хвороба надзвичайно тяжка та вимоглива [5].

Оскільки ЦД є хронічним захворюванням, члени медичної команди мають знати, що ставлення пацієнта до захворювання змінюватиметься, і що з часом він частково підлаштується під вимоги лікування. Поступово пацієнти починають розуміти переваги лікування над можливою шкодою від препаратів, дискомфортом, це приходить також із набуттям ними власного досвіду лікування і прийому медикаментів. Прихильність пацієнта до лікування буде значно кращою, якщо лікар надасть логічне пояснення всім проблемам захворювання. Пацієнти з часом усвідомлюють, що ЦД — це серйозне захворювання, пов'язуючи це із симптомами, які вони спостерігають. Важливо для пацієнтів вірити, що препарати усунуть симптоми, і набути позитивний досвід процесу лікування. Якщо лікування полегшує проблеми, то цей позитивний досвід має особливе значення. Якщо ЦД протягом певного часу є безсимптомним, то багато пацієнтів починають вважати, що жодних заходів не потрібно. У такій ситуації роль лікаря та його команди дуже важлива. Оскільки прихильність до терапії з часом зменшується, слід повторювати

навчальні заходи і постійно мотивувати пацієнта щодо дотримання курсу лікування.

Зусилля сімейного лікаря мають важливе значення, адже його співпереживання, підтримка й турбота впливають на дотримання пацієнтом плану лікування [4].

Розглянемо клінічний приклад ведення пацієнта із ЦД у сімейній практиці. Уявімо собі ситуацію, коли збір анамнезу життя і хвороби пацієнта, який звернувся з приводу можливого ЦД, а також проведені тестування не виявили жодних ознак хронічних ускладнень. Вміст HbA1c становить 7,3%. Для контролю метаболічного синдрому, слід починати ведення пацієнта з ЦД з немедикаментозного лікування. Поінформувати хворого щодо дієти, наголосивши на важливості регулярного та раціонального харчування. Слід мотивувати зменшити масу тіла на 5–10% за 6 міс і підтримувати досягнуті показники. Слід рекомендувати зменшити споживання солі, зокрема не солити готову їжу.

Сімейний лікар консультує щодо споживання алкоголю, хоча за анамнестичними даними хворого, цей чинник не є значущим для нього, принаймні, на думку пацієнта (він споживає склянку вина п'ять разів на тиждень під час їди, а раз на тиждень — до 4 дл. Він не вживає інших алкогольних напоїв).

Медична команда інформує хворого щодо важливості фізичних навантажень. Оскільки пацієнт працездатний, то можна рекомендувати фізичну активність принаймні протягом 30 хв п'ять днів на тиждень (краще — кожен день). Загальна тривалість фізичних навантажень на тиждень має становити щонайменше 150 хв. Вправи мають бути аеробними. Цільова частота серцевих скорочень — від 50 до 70% від максимальної частоти серцевих скорочень, яка становить 160/хв. Поступово пацієнт зможе виконувати інтенсивніші вправи з цільовим серцевим ритмом від 70 до 85% від максимальної частоти серцевих скорочень.

Лікар має наголосити на необхідності кинути палити і запропонувати йому допомогу у формі семінару в профілактичному центрі, школі для некурців або шляхом індивідуального консультування.

Слід також наголосити на необхідності самовимірювання артеріального тиску, оскільки пацієнт не хотів би вживати лікарських препаратів.

Наступний візит планують через 3 міс, щоб перевірити ефективність немедикаментозних заходів.

Під час повторного візиту слід перевірити стан метаболічної регуляції, яка в цей період перебуває в цільовому діапазоні (3 міс від початку спостереження і перших призначень).

Пацієнт втратив 4 кг і готовий продовжувати гіпокалорійну дієту. Слід визначити серцево-судинний ризик, який є високим через ЦД і тютюнокуріння. Оскільки значення, виявлені пацієнтом при самовимірюванні артеріального тиску, становлять 150–160/90 мм рт.ст., слід провести антигіпертензивну терапію. Перша лінія — препарат із групи інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту.

У пацієнта виявлено дещо підвищений рівень ліпідів у крові, а вміст ЛПНГ > 4 ммоль/л, незважаючи на дієту. Тому при наступному візиті призначають статини за погодженням із пацієнтом. Також слід запланувати лабораторні тести під час чергового візиту до лікаря.

Наступна мета — досягнення хорошої метаболічної регуляції шляхом призначення препаратів, спочатку метформіну, потім — препаратів сульфонілсечовини. Артеріальний тиск і рівень ліпідів регулюють також шляхом призначення лікарських засобів. Пацієнт може бути незадоволений через велику кількість препаратів, які приймає, але слід досягти розуміння причини їх застосування. На жаль, пацієнт не кинув палити, тому слід продовжити консультивання з цього приводу.

Лікар має поінформувати пацієнта щодо особливостей ЦД і надати змогу задати запитання та уточнити все, що його цікавить. Пацієнт погодився на запропонований метод лікування і вирішив схуднути за допомогою консультивання в клубі хворих на ЦД. Він не хоче приймати фармацевтичний препарат для боротьби з тютюнокурінням, оскільки вважає, що це справа сили волі. Пацієнт побоюється, що йому не вдасться легко впоратися з цим. Він вирішив спочатку схуднути, оскільки чув, що маса тіла збільшується після припинення тютюнокуріння.

Конфлікту інтересів немає.

Лікаря та його помічників слід забезпечити командний підхід до навчання пацієнтів. Хворий має усвідомлювати особливості захворювання, методи і цілі лікування. Важливо, щоб пацієнт активно співпрацював та дотримувався індивідуальних особливостей програми ведення. Слід стежити за дотриманням пацієнтом плану лікування та оглядати його не рідше одного разу на рік. Пацієнта необхідно орієнтувати на позитивне мислення, а просвітні заходи повторювати, особливо якщо хвороба загострюється або змінюється метод лікування [4].

Таким чином, ЦД є важливою проблемою для громадського здоров'я через високий рівень захворюваності та збільшення поширення. Лікування пацієнтів із ЦД — це командна робота. Вона потребує злагодження багатьох зацікавлених сторін у системі охорони здоров'я. Сімейний лікар керує і координує догляд за пацієнтом, який перебуває у центрі комплексу цих заходів, з усіма його очікуваннями, бажаннями та уявленнями про хворобу та життя з нею. Ведення хворого на ЦД має відповідати таким рекомендаціям. Клінічна мета лікування хворих на ЦД — метаболічна регуляція та профілактика хронічних ускладнень. Мета, орієнтована на пацієнта, — його якість життя і задоволеність наданою допомогою.

Удосконалення способу життя — найважливіше завдання, але досягти цього найскладніше. Регулярні й адекватно проведені заходи з ведення пацієнта із ЦД необхідні для мотивації його до змін і наполегливості в їх проведенні та вдосконаленні.

У перспективі подальшого дослідження — аналіз досвіду медичної системи Хорватії та Словенії з організації ведення пацієнта із ЦД в умовах первинної медичної допомоги.

Список літератури

- Petek D. Sladkorna bolezen tipa 2 [Diabetes Type 2] // Švab I., Rotar-Pavlič D. Družinska medicina [Family Medicine]. — Ljubljana: Združenje zdravnikov družinske medicine [Association of Family Physicians], 2012. — P. 9–16: 75–90.
- Petek D. Ovire sodelovanja bolnikov pri zdravljenju [Barriers to patients' participation in the treatment] // Med. Razgl. — 2012. — Vol. 41. — P. 321–327.
- Gorter K.J., Wens J., Khunti K. et al. The European EUCCLID pilot study on care and complications in an unselected sample of people with type 2 diabetes in primary care // Prim Care Diabetes. — 2010. — N 4. — P. 17–23.
- Katić M., Švab I. Family medicine. — Zagreb: Medicinska naklada, 2017. — P. 53–68.
- Vrca Botica M. Rano otkrivanje šećerne bolesti tipa 2 u obiteljskoj medicini [Early detection of diabetes type 2 in family medicine] // Vrca Botica M., Pavlič Renar I. eds. Šećerna bolest u odraslih [Diabetes in Adults]. — Zagreb: Školska knjiga, 2012. — P. 30–39.

Л. С. Бабинец

Тернопольский национальный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского

Сахарный диабет 2 типа: положения европейских протоколов по лечению и сотрудничеству с пациентом в первичной медицинской практике

Сахарный диабет (СД) является важной проблемой для общественного здоровья из-за высокого уровня заболеваемости и увеличивающейся распространенности. Проанализирован опыт медицинской системы Хорватии и Словении по организации лечебного процесса и сотрудничества с пациентом с СД 2 типа на основе клинического протокола первичной медицинской помощи и на примере клинической ситуации.

Лечение пациентов с СД — это командная работа. Она требует согласования действий многих заинтересованных сторон в системе здравоохранения. Семейный врач руководит и координирует уход за пациентом, который находится в центре данного комплекса мероприятий, со всеми его ожиданиями, желаниями и представлениями о болезни и жизни с ней. Ведение больного с СД должно соответствовать следующим рекомендациям. Клиническая цель лечения больных с СД — метаболическая регуляция и профилактика хронических осложнений. Цель, ориентированная на пациента, — качество жизни и удовлетворенность оказанной помощью. Тактику лечения СД выбирают с учетом уровня гликемии и индивидуальных особенностей пациента. Важным аспектом ведения пациента с СД является хорошо налаженное сотрудничество с ним, понимание им, что залогом соблюдения назначений плана лечения являются постоянный обмен информацией и обсуждение с медицинским работником целей лечения и ухода.

Оптимизация образа жизни является наиболее важным заданием для пациента с СД для того, чтобы максимально снизить риски прогрессирования болезни и формирования осложнений. Регулярные и правильно проведенные мероприятия по ведению пациента с СД необходимы для его мотивации к изменениям и настойчивости в их проведении и совершенствовании.

Ключевые слова: сахарный диабет, немедикаментозное лечение, сотрудничество с пациентом, гиполипидемическая терапия, гипогликемические препараты.

L. S. Babinets

I. Ya. Horbachevsky Ternopil State Medical University of Health Ministry of Ukraine

Type 2 diabetes mellitus: provisions of the European protocols on treatment and cooperation with the patient in primary medical practice

Diabetes mellitus (DM) is an important public health problem due to its high incidence and increasing prevalence. The aim is to analyze the experience of the medical system of Croatia and Slovenia in the organization of the treatment process and cooperation with a patient with type 2 diabetes mellitus (DM 2) based on the clinical protocol of primary care and on the example of the clinical situation.

Treatment of DM 2 patients is a team-based effort. It requires the coordination of many stakeholders in the health care system. The family doctor manages and coordinates the care of the patient, who is at the center of this set of activities with all his expectations, desires and ideas about the disease and life with it. Management of a patient with diabetes should meet the following recommendations. The clinical goal of treatment of patients with DM 2 is metabolic regulation and prevention of chronic complications. The patient-oriented purpose is focused on the quality of life and satisfaction with the care provided. The choice of treatment strategy of DM 2 is made with account the glycemia level and individual characteristics of the patient. An important aspect of patient's management is well-established cooperation and patient's understanding that constant exchange of information and negotiations between the patient and the health care provider about treatment and care goals is the key of treatment compliance.

Lifestyle optimization is a crucial task for a patient with diabetes in order to minimize the risks of disease progression and complications. Improving your lifestyle is the most important thing, but the hardest part is achieving it. Regular and adequately conducted measures for the management of a patient with diabetes are necessary to motivate the patient to change and persistence in their implementation and improvement.

Key words: diabetes mellitus, non-drug treatment, cooperation with the patient, hypolipidemic therapy, hypoglycemic drugs.

Метаболічно-асоційовані захворювання і роль епігенетики та епігенетичного віку в їх профілактиці

Важливе значення в сучасній медицині має комплексна оцінка темпу старіння, оскільки в осіб середнього віку може спостерігатися невідповідність між календарним та біологічним віком. Біологічний, або епігенетичний, вік є мірою біологічних можливостей, яка не лише визначає кількість прожитих років, а і може прогнозувати тривалість життя та ризик виникнення певних залежних від віку захворювань. На епігенетичний вік впливає багато зовнішніх та внутрішніх чинників: залежність від біологічних і психологічних властивостей особистості (спадковість, темперамент, тип вищої нервової діяльності), соціально-економічні та політичні чинники (охорона здоров'я, доступність лікарських препаратів, кваліфікація медичних кадрів, рівень медичної науки, умови праці та життя), довкілля, екологія та спосіб життя. Індуковані впливами довкілля епігенетичні зміни ДНК можуть бути адаптивними та зумовлювати краще функціонування організму в змінених умовах або бути причиною різних захворювань. Можна припустити, що вплив певного зовнішнього чинника впродовж критичних періодів розвитку може спричинити фенотипічні зміни, які зберігаються протягом усього життя і можуть успадковуватися наступними поколіннями.

З віком у пацієнтів відбувається накопичення коморбідних станів, таких як діабет та ожиріння, які впливають на перебіг серцево-судинних захворювань. Припускають, що епігенетична модифікація генів під впливом чинників ризику може впливати на розвиток та прогресування вік-асоційованих захворювань (ожиріння, артеріальна гіпертензія, гіперглікемія натще, дисліпідемія) та подальше формування кардіоваскулярного ризику. Тому своєчасне виявлення на етапі формування вік-асоційованих захворювань і проведення різноманітних профілактичних заходів та медикаментозного лікування дає змогу не лише зменшити кількість тяжких форм захворювання, а і запобігти кардіоваскулярним подіям (інфаркту міокарда, порушенню мозкового кровообігу).

Ключові слова:

метаболічно-асоційовані захворювання, епігенетичний вік, ожиріння, цукровий діабет 2 типу, чинники ризику, метилювання ДНК.

Чинники метаболічно-асоційованих захворювань та роль епігенетики

Метаболічні порушення набувають значного поширення в світі та зокрема в Україні. Вони призводять до підвищення ризику виникнення та прогресування серцево-судинних захворювань. Експертна комісія Національної програми із холестерину (NCEP ATP III) запропонувала діагностувати метаболічні порушення за наявності трьох чинників або більше: підвищення рівня глюкози натще (≥ 100 мг/дл), підвищення артеріального тиску ($\geq 130/85$ мм рт. ст.), зниження рівня холестерину ліпопротеїдів високої густини (чоловіки < 40 мг/дл, жінки < 50 мг/дл), підвищення рівня тригліцеридів (≥ 150 мг/дл) та збільшення обводу талії (≥ 101 см для чоловіків, ≥ 89 см для жінок) [5]. Описано випадки наявності ожиріння без метаболічних порушень, тобто «метаболічно здорові особи» мали високий рівень чутливості до інсуліну без ознак гіпертонії, дисліпідемії тощо [8]. Поширеність метаболічно-асоційованих захворювань



**О. В. Колеснікова,
О. С. Запровальна,
А. В. Потапенко**

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

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Колеснікова Олена Вадимівна

д. мед. н., проф., пров. наук. співр.,
зав. наукового відділу вивчення
процесів старіння і профілактики
метаболично-асоційованих
захворювань

E-mail: kolesnikova1973@gmail.com

61039, м. Харків,
просп. Любові Малої, 2а

Стаття надійшла до редакції
27 серпня 2020 р.

серед населення зростає. Так, згідно з результатами дослідження CoLaus (випадкова вибірка з 6188 осіб віком 35–70 років зі Швейцарії) поширення надлишкової маси тіла становило 36,6%, ожиріння – 15,7%, гіпертонії – 36,7%, дисліпідемії – 34,2%, діабету – 6,6%, мікроальбумінурії – 6,3% [14]. Це зумовлює необхідність раннього виявлення чинників ризику метаболічно-асоційованих захворювань та пошуку шляхів їх профілактики.

Метааналіз публікацій у системі MEDLINE виявив, що епігенетичні чинники часто згадують серед найімовірніших механізмів розвитку цукрового діабету (ЦД) 2 типу [5, 6]. У багатьох роботах продемонстровано вплив гена COX7A1 (субодина цитохрому С оксидази 7A1) на метаболізм глюкози, вікзалежне збільшення метилювання промотора гена COX7A1 [5]. Також існує думка, що ризик розвитку ЦД 2 типу на пізніх етапах онтогенезу залежить від рівня глюкози під час розвитку. Припускають, що ці процеси залежать від епігенетичної «пам'яті», яка може зберігатися в тканинах, котрі є мішенями для інсуліну та глюкози. Важливу роль у дерегуляції β-клітин у хворих на ЦД, а також у процесах запалення, окисному стресі та ендотеліальній дисфункції, характерних для серцево-судинних ускладнень при ЦД, відіграє епігенетика [13]. Епігенетичні зміни при серцево-судинних ускладненнях у пацієнтів із ЦД починаються з ендотелію. Навіть тимчасовий вплив гіперглікемії може спричинити епігенетичні зміни в промоторі р65-субодинаці ядерного фактора κ-В (NF-κB), культивованих клітинах аорти. Старіння ендотеліальних клітин призводить до ослаблення їх функції з незворотною зупинкою збільшення їхньої кількості. Багато чинників, зокрема деацетилаза SIRT-1 (сиртуїн-1), активна форма кисню (АФК), ендотеліальна синтаза оксиду азота (eNOS), теломераза та асоційовані з автофагією гени, можуть впливати на старіння ендотеліальних клітин.

Відомо, що 30% населення України має надлишкову масу тіла, 80% з них – це пацієнти з наявністю в анамнезі ЦД 2 типу. Ожиріння належить до найпоширеніших метаболічних захворювань у світі. За даними Міжнародної асоціації з вивчення ожиріння (IASO), лідерами за поширеністю населення з надлишковою масою тіла є країни Західної Європи та США. Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) визнала ожиріння неінфекційною епідемією. До 2025 р. прогнозують збільшення кількості осіб з ожирінням удвічі. Ця недавня епідемія не може бути пояснена раптовими змінами в генофонді людської популяції, а переважно зумовлена змінами

способу життя та впливом зовнішніх чинників. За результатами дослідження NHANES (США, 1999–2000), поширеність ЦД 2 типу серед осіб з надлишковою масою тіла була в 2,9 рази більша, ніж серед осіб з нормальною масою тіла. У разі значення індексу маси тіла (ІМТ) > 30 кг/м² ризик виникнення ЦД 2 типу в 27,6 рази вищий, ніж при ІМТ ≤ 22 кг/м² [2]. Ожиріння часто супроводжується супутніми хворобами, такими як серцево-судинні захворювання, ЦД 2 типу, інсулінорезистентністю (ІР), гіперхолестеринемією, неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП), імунними порушеннями, апное під час сну. Вважають, що зміни мікробіоти кишечника, інфекції, епігенетичні мітки, перинатальне харчування, висока репродуктивність серед жінок з надмірною масою тіла, проблеми зі сном, ендокринні та запальні порушення, фармакологічні побічні ефекти, мінливості температури навколишнього середовища та внутрішньоутробний вплив є чинниками, які призводять до зростання ожиріння в світі. Індивідуальна схильність до ожиріння може виникати у разі поєднання екологічних, поведінкових, генетичних та епігенетичних чинників. До епігенетичних чинників належать зміни в метилюванні ДНК, модифікації гістонів і некодуючих РНК (ncRNA), зокрема мікроРНК, які можуть впливати на фізіологію клітин, а отже, на чутливість до певних захворювань [5, 12]. МікроРНК, протеїни, які входять до складу екзосом та мікровезикул, інтенсивно вивільняються в кровообіг під час ожиріння і можуть змінювати функції клітин-мішеней, взаємодія яких з екзосомами призводить до активації сигнального шляху мітоген-активованої протеїнкінази (МАРК), що активує NF-κB з подальшим збільшенням синтезу прозапальних цитокінів [11]. У жировій тканині мікроРНК є важливим регулятором як адипогенного процесу, так і специфічних метаболічних функцій [12]. Гіперекспресія мікроРНК-377 підвищує чутливість до інсуліну (через інгібування SIRT-1) і пригнічує диференціювання адипоцитів, що призводить до зниження сумарного накопичення ліпідів. При збільшенні жирової тканини можливе підвищення базального (спонтанного) ліполізу, тоді як ліполіз, котрий стимулюється катехоламінами, порушується.

Генетика відіграє провідну роль у розвитку ожиріння. Дванадцята версія генетичної карти ожиріння людини (Human obesity Gene Map) містить понад 600 генів, генетичних маркерів та хромосомних локусів, безпосередньо або опосередковано асоційованих з фенотипом ожиріння [5]. За даними 2005 р. встановлено 50 синдромальних і 8 моногенних форм ожиріння. Моногенні форми

ожиріння зумовлені ізольованим генним дефектом, який призводить до високої пенетрантності ожиріння. Ці гени контролюють апетит на рівні лептин-меланокортинової системи, тому при їх пошкодженні відбувається рання маніфестація тяжкого ожиріння. Повна інактивація 5 генів (LEP (лептин), LEPR-13 (рецептор лептину), POMC-7 (проопіомеланокортин), PCSK1 (пропротейн конвертаза субтилізин/кексин 1 типу) та MC4R (рецептор меланокортину-4)) супроводжується вираженою гіперфагією і раннім початком вираженого ожиріння у людей. У світовій літературі описано 14 випадків повного дефіциту LEP, LEPR-13, POMC-7, PCSK1–3 і MC4R-20 [14]. Недостатність BDNF (нейротрофін – речовина, яка стимулює та підтримує розвиток нейронів) та його високоафінного рецептора NTRK2 (TrKb) (тирозинкіназний рецептор B – білок, який кодується геном NTRK2), асоційована з тяжким гіперфагічним ожирінням [3, 5]. У дослідженнях на молекулярному та клітинному рівнях встановлено, що у разі ожиріння відбувається функціональна перебудова геному, змінюється експресія великої кількості генів, причому не лише у жировій тканині, а й в інших органах та тканинах, зростає кількість адипокінів, порушується рівень регуляторних мікроРНК.

Постаріння населення, ожиріння та малорухливий спосіб життя є серйозним викликом здоров'ю суспільства та лікарям. Ожиріння є важливою медико-соціальною проблемою сучасності. Надлишкова маса тіла та ожиріння призводять до ішемічної хвороби серця у 35 % випадків серед дорослого населення Європи, до гіпертонічної хвороби – у 55 %, на тлі ЦД 2 типу ситуація погіршується. Ці захворювання сумарно зумовлюють смерть 1 млн осіб щороку. Кожний 13-й випадок смерті в Європі пов'язаний з надлишковою масою тіла. Отже, ЦД 2 типу та ожиріння, артеріальна гіпертензія (АГ), які належать до хронічних неінфекційних захворювань, спричиняють стійку втрату працездатності та передчасну смерть. В Україні на частку хронічних неінфекційних захворювань у загальній структурі причин смертності припадає 82 %, на частку серцево-судинних захворювань – близько 62 %, у структурі причин смерті хворих на ЦД – 80 %. Це зумовлює необхідність ранньої діагностики і агресивного лікування ЦД та ожиріння. Клінічно значущим вважають зниження маси тіла на 5–10 % від початкової протягом 4–6 міс. Так, зниження маси тіла на 10 кг від початкової знижує загальну смертність на 20 %, смертність, пов'язану з ЦД, – на 30 %, смертність, пов'язану з новоутвореннями на тлі ожиріння, – на 40 %. Крім того, зменшення маси тіла сприяє

зниженню систолічного та діастолічного тиску на 10 мм рт. ст., зменшенню вмісту глюкози – на 50 %, загального холестерину – на 10 %, ліпопротеїдів низької густини – на 15 %, тригліцеридів – на 30 %, підвищенню рівня ліпопротеїдів високої щільності – на 8 %. У механізмі розвитку АГ на тлі абдомінального ожиріння провідну роль відіграють гіперінсулінемія та ІР. Затримка натрію може бути спричинена як безпосередньою дією інсуліну, так і опосередкованою через активацію симпатoadреналової і ренін-ангіотензин-альдостеронової систем. В умовах гіперінсулінемії розвивається дисліпідемія: печінка починає синтезувати з глюкози велику кількість тригліцеридів, що супроводжується підвищенням концентрації в крові ліпопротеїдів низької густини і зниженням ліпопротеїдів високої густини. Отже, дисліпідемія характеризується підвищенням концентрації атерогенних ліпопротеїнів з великою молекулярною масою, що призводить до підвищення в'язкості крові, загального периферичного судинного опору та підтримує високий рівень артеріального тиску [10, 13].

АГ належить до мультифакторних метаболічно-асоційованих захворювань з полігенним типом успадкування [8]. Вивчення її патогенезу ускладнено значною мірою ген-генними взаємодіями, а також чинниками довкілля, які можуть спричинити епігенетичні модифікації, в основі яких лежать порушення генетичної експресії без зміни послідовності нуклеотидів, які входять до складу молекул ДНК [12]. За характером розрізняють адаптивні епігенетичні мутації, які полегшують пристосування організму, та патологічні, котрі спричиняють різні нозологічні форми, зокрема АГ. Відомо, що брак поживних речовин у внутрішньоутробний період призводить до реорганізації кровообігу, зменшення кількості нефронів, гіперфільтрації та ушкодження артеріальної стінки. Це пояснює збільшення частоти виникнення АГ в осіб з низькою масою тіла або плаценти при народженні [12]. Гіпотрофія плода і підвищення загального рівня фетального глікозильованого гемоглобіну асоціюється з генотипом M235T гена ангіотензиногену, що може в подальшому спричинити формування АГ та ЦД 2 типу [6]. Попри те що молекулярно-генетичні механізми мають важливе значення в розвитку АГ, їх внесок у становлення цього захворювання не перевищує 5 % [9]. Значно більшу роль відіграють епігенетичні мутації та спосіб життя. Є дані щодо наявності зв'язку між особливостями соматотипу і певними функціональними станами та схильністю до деяких захворювань. Соматотип розглядають як необхідну умову для фенотипової реалізації спадкової програми, зокрема АГ [11].

До основних типів епігенетичних модифікацій належать: метилювання ДНК, ремодельовання хроматину, регуляція на рівні РНК, пріонізація білків та інактивація Х-хромосом [4, 10]. Ще одним епігенетичним механізмом, який впливає на формування АГ, автоімунних захворювань, онкологічної патології та психічних розладів, є ацетилювання гістонів. Знижена афінитивність ацетилюваних гістонів з ДНК призводить до розпушення структури хроматину і, відповідно, до збільшення транскрипційної активності генів. Навпаки, деацетилювання гістонів асоційоване зі збільшенням транскрипційної активності та гетерохроматизації [2, 8].

Таким чином, не викликає сумнівів значущість епігенетичних чинників у розвитку метаболічно-асоційованих захворювань. Генетико-епідеміологічні дослідження є основним джерелом знань щодо спільного впливу генотипу та довкілля на ризик розвитку цих захворювань. Вивчення епігенетичних процесів сприятиме перегляду уявлень щодо природи патологічних процесів та розумінню особливостей перебігу метаболічно-асоційованих захворювань у пацієнтів з різними соматотипами, що дасть змогу обрати профілактичну стратегію, спрямовану на запобігання дії потенційно шкідливих екзогенних чинників, та індивідуалізувати високоєфективну фармакотерапію [4, 15].

Епігенетика та кардіоваскулярні захворювання

Кардіоваскулярні захворювання (КВЗ) є провідною причиною смертності осіб похилого віку. За даними Державного комітету статистики, в Україні КВЗ є причиною смерті 63 % населення [5]. Хоча похилий вік є основним чинником ризику КВЗ, його не слід автоматично вважати неусувним чинником ризику несприятливих наслідків. Навпаки, необхідно краще зрозуміти біологічні, психологічні та соціальні чинники, які спричиняють несприятливі наслідки в осіб похилого віку, та розробити системи догляду для вирішення цих проблем. Клінічне рішення щодо терапії серцево-судинних чинників ризику в осіб похилого віку слід приймати з урахуванням: 1) тривалості життя, 2) біологічного віку і функціональних можливостей, 3) ступеня і тяжкості КВЗ, 4) наявності чинників ризику, 5) ефективності профілактики чинників ризику. Гіпертензію та дисліпідемію в цій групі пацієнтів можна успішно контролювати. Поєднання кардіометаболічних чинників ризику може створити кластери аномальних метаболічних (ліпідних та неліпідних) змін. Прикладом такої сукупності чинників ризику є метаболічний синдром. Відомі

основні кардіометаболічні чинники ризику: вік, гендерні ознаки, шкідливі звички (живання тютюнових виробів та алкоголю), порушення ліпідного профілю (особливо вмісту загального холестерину та холестерину ліпопротеїдів високої густини), наявність ЦД/зниження толерантності до вуглеводів, ІР, підвищення артеріального тиску, надлишкова маса тіла та ожиріння (обвід талії ≥ 102 см у чоловіків і ≥ 88 см у жінок), психосоціальні чинники (стрес, тривога, депресія) [6, 13].

Менш ніж 5 % ризику розвитку КВЗ детермінується генетичною складовою. Найочевиднішим є зв'язок між епігенетичними чинниками та КВЗ при гіпергомоцистеїемії (порушенні обміну сірковмісних амінокислот, що призводить до підвищення концентрації амінокислоти гомоцистеїну в крові). Гіпергомоцистеїемія є загально визнаним чинником ризику розвитку КВЗ. Механізми, котрі визначають асоціацію гіпергомоцистеїемії з КВЗ, не відомі, але встановлено, що збільшена концентрація гомоцистеїну призводить до порушення метилювання ДНК. Припускають, що провідну роль у цій асоціації відіграють саме епігенетичні механізми [2, 5].

У низці робіт показано, що зміни метилювання ДНК (як гіпо-, так і гіперметилювання), пов'язані з певними чинниками харчування, можуть бути первинною ланкою атерогенезу [5, 10]. Ці процеси супроводжуються генерацією вільних радикалів, які можуть пошкодити мітохондріальні структури і спричинити порушення в мітохондріальній ДНК. Припускають, що порушення функцій мітохондрій, котрі прогресують під час атерогенезу, формують «хибне коло» з компонентами патогенетичних механізмів атеросклерозу та створюють сприятливі умови для їх реалізації. Супероксидні радикали, які продукують мітохондрії, вступаючи в реакції з іншими молекулами матриксу мітохондрій, спричиняють утворення пероксиду водню, пероксинітриду, гідроксильного радикалу, гідроперекисей ліпідів та ліпідних радикалів. Наслідком цих реакцій є активізація самопідтримувальних процесів перекисного окиснення ліпідів, оксидантного пошкодження білків і нуклеїнових кислот. Поступово знижується функціонування клітин та накопичуються мутації в мітохондріальній та ядерній ДНК. Пошкодження мітохондріальних генів спричиняє порушення процесу перенесення електронів у дихальному ланцюзі, що активує продукцію вільних радикалів у мітохондрії. Встановлено, що пригнічення синтезу білка в мітохондріях асоційоване зі збільшенням сприйнятливості ендотеліальних клітин до апоптотичних стимулів, опосередкованої NO

[3, 10]. При цьому зниження активності глутатіонредуктази та зменшення вмісту глутатіону в мітохондріях пов'язані з виснаженням пулу мітохондріальної ДНК [5].

Дедалі більше даних свідчать про те, що зміни патерну метилювання ДНК спостерігаються при ініціації та розвитку атеросклерозу. До генів зі зміненим патерном метилювання ДНК, пов'язаних з атеросклерозом, належать: рецептори естрогенів ER α і ER β , супероксидисмутази (SOD3), аполіпопротеїну E, рецептор ліпопротеїдів низької густини. У хворих з атеросклерозом ідентифіковано також гени COL15A1 (ланцюг α -1 колагену XV), HES6 (гомолог Hdc, регулятор клітинного циклу), EBF1 (фактор транскрипції EBF-1) та NOD2 (нуклеотид-зв'язувальний домен олігомеризації-2), які були гіпометильовані, тоді як гени SLC16A3 (білок, який кодується однойменним геном, розташованим у людей на короткому плечі 17-ї хромосоми), MAP4K4 (міоген-активована протеїнкіназа-4-кіназа-4) та ZEB1 (білок, який відіграє роль у репресії транскрипції інтерлейкіну-2) – гіперметилювані [15]. Доведено роль гіпометилювання проліферуючих гладеньком'язовими клітинами (ГМК) судин при атеросклерозі та зміни метилювання в рецепторі естрогенів α і β при судинних захворюваннях [12].

Низка чинників ризику атеросклерозу, зокрема, ЦД і АГ, пошкоджують ендотелій судин за рахунок перепрограмування його транскриптом [8, 11]. Специфічні функції метилювання ДНК у регуляції експресії, пов'язаних із АГ, генів у промоторному сайті описано для генів 11- β -гідроксистероїддегідрогенази (HSD11B2), соматичного ангіотензинперетворювального ферменту, Na⁺/K⁺-2Cl⁻-котранспортера-1 (NKCC1), ангіотензиногену, α -адудину тощо [5]. Так, доведено участь NKCC1 у регуляції внутрішньоклітинної концентрації хлоридів у ГМК судин. Дослідження експресії 32 мікроРНК встановило, що епігенетичні зміни, індуковані плацентарними ускладненнями перебігу вагітності, можуть спровокувати в подальшому кардіоваскулярні та цереброваскулярні захворювання у потомства. Значне CrG (цитозин-фосфатний залишок гуаніну) метилювання промотора HSD11B2 (гідроксистероїд-11- β -дегідрогеназа-2) зменшує його експресію, що призводить до порушення метаболізму кортизолу. Останній може активувати рецептори до мінералокортикоїдів, збільшити реабсорбцію натрію і спричинити АГ. Експресія гена, котрий кодує NKCC1, також залежить від CrG метилювання промотора. У разі низького CrG-метилювання промотора гена NKCC1 в ендотеліальних клітинах і ГМК судин останні звужуються.

Відомо, що дефіцит фолієвої кислоти призводить до глобального гіпометилювання ДНК, що є чинником ризику розвитку КВЗ [2, 4]. Доведено, що мітохондріальне регулювання SIRT1 забезпечує епігенетичну регуляцію ендотеліального фенотипу. Сиртуїни ущільнюють гістонний каркас нуклеосом і здійснюють дві основні функції: 1) запобігають експресії генів, продукти яких у цей момент клітині не потрібні чи шкідливі; 2) усувають поломки ДНК, спричинені АФК [12]. АФК-залежні сигнальні шляхи через порушення транскрипційної та епігенетичної регуляції забезпечують низькоінтенсивне запалення, активацію тромбоцитів і дисфункцію ендотелію [14].

Таким чином, у зв'язку з прогресуючим постарінням населення і тим, що КВЗ є основною причиною смерті серед осіб навіть середнього віку, профілактика КВЗ є актуальним завданням.

Епігенетика: основні поняття та можливості для клінічної практики

Останнім часом дедалі більшої уваги приділяють передчасному постарінню, при якому біологічний (епігенетичний) та хронологічний вік не збігаються внаслідок прискореного біологічного постаріння. У разі передчасного постаріння виникають зміни на різних рівнях організації біосистем, з віком вираженість деструктивних змін зростає, істотно знижується фізична і розумова активність, що призводить до раннього розвитку вікової патології. Тому в сучасній медицині важливе значення має комплексна оцінка ступеня, темпу і динаміки старіння.

Епігенетичний вік є мірою біологічних можливостей, яка визначає не лише прожити, а й майбутню тривалість життя. Ступінь співвідношення біологічного віку і календарного є індикатором швидкості вікових змін та інтегральним показником рівня здоров'я. Не останнє місце в профілактиці передчасного старіння належить регулярним заняттям фізичними вправами. Завдяки їм можна суттєво вплинути на швидкість старіння (зношення організму), гальмуючи вікові процеси. Фізична активність сприяє уповільненню старіння тіла людини, а отже, зменшенню його біологічного віку [3, 4]. Важливою умовою збереження біологічної молодості організму є виявлення чинників ризику неінфекційних захворювань (тютюнокуріння, вживання алкоголю або наркотиків, незбалансоване харчування, стресові ситуації, малорухливий спосіб життя, матеріально-побутові умови, несприятливий моральний клімат у родині, низький культурний та освітній рівень, забруднення довкілля, обтяжена спадковість, незадовільна робота служб охорони здоров'я тощо).

Домінувала думка, що на генетичному рівні схильність до захворювань залежить від змін лінійної структури ДНК унаслідок мутацій (делецій, тандемних дуплікацій, ампліфікацій генів тощо), які призводять до порушення регулювання експресії генів. Чинники середовища можуть впливати на генетичну експресію, не змінюючи послідовності нуклеотидів, які входять до складу ДНК (тобто призводять до певних епігенетичних змін). До епігенетичних модифікацій належать мітотично (іноді — мейотично) успадковані зміни, котрі не порушують послідовності нуклеотидів у складі ДНК. Індуковані впливами довкілля епігенетичні зміни ДНК можуть бути адаптивними та зумовлюють краще функціонування організму в змінених умовах, але можуть також бути причиною різних захворювань [1, 7]. Можна припустити, що вплив певного зовнішнього чинника протягом критичних періодів розвитку може продукувати фенотипічні зміни, які зберігаються протягом усього життя і навіть можуть успадковуватися наступними поколіннями. К. Уоддінгтон назвав цей феномен «генетичною асиміляцією». У сучасній літературі частіше використовують термін «епігенетика».

Епігенетику можна визначити як процес взаємодії генотипу організму з довкіллям при формуванні фенотипу. Основними механізмами епігенетичного контролю вважають метилювання ДНК, ремоделювання хроматину, регуляцію на рівні РНК (зокрема РНК-інтерференцію), пріонізацію білків та інактивацію Х-хромосом. Найбільш вивченим епігенетичним механізмом є метилювання цитозинових основ ДНК [1, 10]. Процес метилювання ДНК полягає в приєднанні метильної групи до цитозину в складі CpG-динуклеотиду в позиції С5 цитозинового кільця [14]. За процес метилювання ДНК відповідають три ферменти: ДНК-метилтрансферази 1, 3a і 3b (DNMT1, DNMT3a і DNMT3b відповідно). Функція метилювання полягає в активації/інактивації гена. Метилювання призводить до репресії гена, а деметилювання — до його активації. Відомо, що автофагія є еволюційно консервативним лізосом-опосередкованим процесом, який забезпечує деградацію цитоплазматичних компонентів, сприяючи клітинному і тканинному гомеостазу та довголіттю. Порушення автофагії також спричиняє оксидантний стрес, ушкодження ДНК і нестабільність геному. Стрес, зумовлений браком поживних речовин, активує транскрипцію гена автофагосомного маркера ATG 8 (автофагічний ген 8). У цей процес залучений транскрипційний чинник FoxO, який додатково активує транскрипцію низки генів автофагії [3, 12]. Відомо, що транскрипційний

чинник Gcn4 (який кодує еукаріотичний головний білок), активує транскрипцію генів, задіяних в автофагії, таких як *ATG1*, *ATG13* і *APE1* (апіримідинова ендодезоксирибонуклеаза-1). Серед посттранскрипційних чинників, котрі регулюють автофагію, слід відзначити ковалентну модифікацію білків, зокрема ацетилювання та фосфорилування [1, 4].

Термін «біологічний вік» у 1930—1940-х роках трапляється в працях В. Г. Штефко і Д. Г. Рохліна. Поняття «епігенетика» було запропоноване на початку 1940-х років фахівцем у галузі ембріології та біології К. Уоддінгтоном.

Протягом 1980-х і 1990-х років визначення епігенетики стало більш узагальненим. Наприклад, у 1982 р. цим терміном позначили взаємодію генетичних чинників та процесів розвитку, за допомогою яких генотип експресується у фенотипі (Lincoln et al., 1982). У 1970—1980-х роках почали вивчати взаємодію між метилюванням ДНК, клітинним диференціюванням та експресією генів (Holliday та Pugh, 1975; Riggs, 1975; Jones та Taylor, 1980; Bird та співавт., 1985), котрі тісно пов'язані з епігенетикою. В останнє десятиліття «епігенетику» вивчають як у біомедичних, зокрема молекулярногенетичних дослідженнях, так і в екології та фізіології. Деякі вчені використовують епігенетику для пояснення змін в експресії генів, інші — для позначення трансгенераційних ефектів і/або успадкованих станів експресії [3]. Нещодавно А. Schumacher запропонував еволюційну епігенетичну гіпотезу старіння («гіпотеза епігенетичного дрейфу») [2, 12], яка дає змогу пояснити багато вікових феноменів. Припускають, що старіння є наслідком прогресивного накопичення епігенетичних ушкоджень через обмежену потужність репараційної системи. Вікзалежний епігенетичний дрейф є природним феноменом, який виявляють у всіх здорових індивідів, але з віком він може ставати несприятливим для життєдіяльності, призводячи до розвитку комплексних захворювань. Імовірно, вплив довкілля може призводити до виникнення довгострокових «епігенетичних відбитків», особливо в постмітотичних клітинах (нейронах тощо). Ці відбитки можуть зберігати шкідливий потенціал протягом багатьох років.

Для визначення біологічного віку є багато методик, зокрема метод розвитку статевих ознак, метод скелетної зрілості, метод зубної зрілості, метод зрілості та старіння, методи Дамона, Моргана і Каурова, степергометрія, PWC (Physical Working Capacity (фізична працездатність)), метод на основі оцінки показників стану серцево-судинної та дихальної систем, методика визначення біологічного віку з урахуванням впливу виду праці

на темп старіння, за допомогою спірографії та за показниками крові, методи з використанням комп'ютерних технологій, а також методи з використанням низки тестів. Ф. Бурльєр пропонує три категорії тестів для визначення біологічного віку [1, 6]: 1) тести для оцінки загального зменшення маси активних елементів (особливості біосинтезу білка в клітинах; електрофізіологічна характеристика нервово-м'язового апарату; співвідношення між газообміном та загальним вмістом калію в організмі), 2) тести для оцінки фізіологічних змін органів в стані спокою (антропоскопічні, антропометричні та рентгенологічні дані), 3) адаптаційні тести, які дають змогу виявити біологічні можливості функціональної системи організму. Оцінку біологічного віку серцево-судинної системи, як однієї з провідних у реалізації основних детермінант старіння та смерті, з використанням таких показників, як потужність субмаксимального навантаження при велоергометрії, ударний об'єм крові, артеріовенозна різниця за киснем, артеріальний тиск, життєва ємність легень запропонували А. В. Токар і співавт. У 1984 р. в Інституті геронтології (Київ) В. П. Войтенко і співавт. розробили методика, яка дає змогу визначити біологічний вік, функціональний клас і темп старіння, якісну оцінку здоров'я, патологічний індекс (кількість хронічних захворювань). У 2010 р. А. Г. Горелкін і Б. Б. Пінхасов запатентували методика визначення біологічного віку людини та швидкості старіння.

До поширених і найдостовірніших способів оцінки біологічного віку належать епігенетичні годинники — сукупність епігенетичних міток ДНК, які дають змогу визначити біологічний вік тканин, клітин та органів. Найвідомішим прикладом епігенетичних годинників є годинник С. Хорвата, який враховує 353 епігенетичні маркери генома людини. Метилування ДНК — найбільш вивчений механізм епігенетичної регуляції (активації та інактивації генів). Профілі метилування стабільні, можуть зберігатися протягом десятиліть і передаватися з покоління в покоління. Такий аналіз зразків ДНК (з крові, шкіри або сечі) дає змогу встановити вік людини з точністю приблизно до 2 років. Гіпотеза професора Хорвата ґрунтується на результатах оцінки віку за допомогою розрахунку по метилуванню ДНК та прогнозує ризик смертності з різних причин, що дає змогу припустити наявність зв'язку між метилуванням та причиною старіння людей. Годинник Хорвата є методом визначення біологічного старіння та дає об'єктивні результати оцінки ефективності антивікових втручань. Існують докази і теоретичне обґрунтування ідеї, згідно з якою ідентифіковані Хорватом учасники

метилування є не лише маркерами старіння, а й запускають його механізми [3, 7].

У 2016 р. німецькі онкологи провели дослідження, яке продемонструвало взаємозв'язок між прискореним епігенетичним старінням та смертністю від онкологічних, серцево-судинних та інших захворювань, за участю 1863 осіб середнього віку (у середньому — 62,5 року). Науковці використовували епігенетичні годинники Хорвата та Ханнума. Згідно з отриманими результатами, прискорення на 5 років «епігенетичного віку» асоціювалося зі збільшенням смертності від КВЗ на 16 %. У 2016 р. проведено масштабне дослідження 13089 осіб з різних расових/етнічних груп (латиноамериканців, афроамериканців) під керівництвом С. Хорвата. Показано, що прискорення епігенетичних годинників на 1 рік (порівняно з хронологічним віком) підвищувало ризик смертності з будь-якої причини на 4 %. Прискорене старіння підвищувало ризик смерті осіб середнього віку на 50 %. Спостерігали також протилежний ефект: уповільнення ходу епігенетичних годинників сприяло зниженню ризику смерті.

У 2017 р. С. Хорват і співавт. описали взаємозв'язок шкідливих звичок, раціону харчування, фізичної активності, соціального рівня та рівня інтелекту з ходом епігенетичного годинника. Ця робота підтвердила давно відому істину: раціон харчування, відмова від шкідливих звичок, фізична активність уповільнюють епігенетичний час та сприяють подовженню тривалості життя. Прискорення епігенетичного старіння спричиняли підвищення рівня інсуліну та глікемії натще, С-реактивного протеїну, гіпертригліцеридемію, підвищений артеріальний тиск і надмірну масу тіла. Того ж року фінські дослідники продемонстрували обернено пропорційний зв'язок ожиріння з епігенетичним старінням.

У 2018 році на 1-му етапі дослідження команда С. Хорвата проаналізувала у великій вибірці (9926 учасників дослідження NHANES III) взаємозв'язок 42 клінічних біомаркерів з хронологічним віком та ризиком смертності. Виявлено 9 біомаркерів для прогнозу фенотипового віку: альбумін, креатинін, глюкоза, С-реактивний протеїн, процент лімфоцитів, середній об'єм еритроцитів, ширина розподілу еритроцитів, кількість лейкоцитів, рівень лужної фосфатази. На 2-му етапі дослідження перевірили взаємозв'язок підвищення фенотипового віку з підвищенням ризику смертності з будь-яких причин: збільшення фенотипового віку було пов'язане з 9 %-підвищенням ризику смертності з усіх причин: 5 % — унаслідок пов'язаних зі старінням захворювань, 10 % — від КВЗ, 7 % — від раку, 20 % — від ЦД,

9% — від респіраторних захворювань. Також виявлено зв'язок метилювання ДНК з фенотиповим віком.

Установлено, що метильовані 513 CpG пов'язані з клінічними біомаркерами, які прогнозували фенотиповий вік. Новий епігенетичний маркер було названо DNAm PhenoAge. Перевірка продемонструвала велику точність нового біомаркера у 1998–2007 рр., середні зміни DNAm PhenoAge становили 8,51 року, тоді як середні зміни в клінічному фенотиповому віці — 8,88 року. Результати свідчили про те, що DNAm PhenoAge був пов'язаний з подальшим ризиком смертності в усіх дослідженнях на 4,5% (незалежно від хронологічного віку). Всі отримані дані у дослідженні С. Хорвата та співавт. підтвердили велику прогностичну цінність DNAm PhenoAge для встановлення ризиків виникнення вік-залежних захворювань та ризику смерті, зокрема від КВЗ [11].

Таким чином, схильність до захворювань, які є результатом комплексної взаємодії генетичних чинників та епігенетичних маркерів, фіксується в епігеномі у відповідь на вплив певних ендогенних і екзогенних чинників. Що менше біологічний вік людини порівняно з календарним, то нижчим є ризик вік-асоційованих захворювань та пов'язаних з ними кардіоваскулярних ускладнень і більше очікувана тривалість життя.

Висновки

Біологічний, або епігенетичний, вік — міра біологічних можливостей, яка визначає не лише прожите, а й майбутню тривалість життя та

ризик виникнення вік-асоційованих захворювань. Епігенетична модифікація генів під впливом ендогенних та екзогенних чинників ризику може впливати на розвиток і прогресування вік-асоційованих захворювань (ожиріння, АГ, гіперглікемія натще, дисліпідемія) і в подальшому — на формування кардіоваскулярного ризику. Тому знання епігенетичних процесів сприятиме перегляду фундаментальних уявлень механізму розвитку та особливостей перебігу метаболічно-асоційованих захворювань, що дасть змогу обирати профілактичну стратегію, спрямовану на запобігання дії потенційно шкідливих чинників та індивідуалізувати високоефективну фармакотерапію, що сприятиме зниженню кардіоваскулярного ризику.

Велике поширення метаболічно-асоційованих захворювань призводить до збільшення ризику кардіоваскулярних подій, тому важливо своєчасно виявити перші ознаки метаболічних порушень та вжити заходів для корекції кожного з компонентів метаболічного синдрому (ожиріння, дисліпідемія, інсулінорезистентність тощо), щоб запобігти розвитку і прогресуванню серцево-судинних ускладнень.

Висока частота смертності від кардіоваскулярних захворювань серед осіб середнього віку зумовлює необхідність не лише раннього виявлення чинників ризику захворювання, а й бажано визначення епігенетичного віку, що в майбутньому може стати дієвим інструментом превентивного підходу до зменшення частоти кардіоваскулярних ускладнень.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження, редагування — О. В. Колеснікова; збір та обробка матеріалу — О. Є. Запровальна; написання тексту — А. В. Потапенко.

Список літератури

1. Вайсерман О. М., Мехова Л. В., Войтенко В. П. Епігенетичне «програмування» залежних від віку захворювань // Пробл. старения и долголетия. — 2014. — № 3. — С. 215—239.
2. Сибірний А. А. Механізми автофагії або самопоїдання- постійної деградації клітинного матеріалу, без якої життя неможливе // Вісник національної академії наук. Статті та огляди. — 2016. — № 12. — С. 48—62.
3. Соколова Л. К., Пушкарев В. М., Ковзун Е. И., Пушкарев В. В., Тронько Н. Д. Сахарний діабет і атеросклероз: епігенетичские механизмы патогенеза // Український кардіологічний журнал. — 2017. — № 6. — С. 105—117.
4. Хайтович Н. В., Бурлака А. П., Потаскалова В. С. Епігенетика артеріальної гіпертензії // Фізіол. журн. — 2017. — Т. 63. — № 2. — С. 95—104.
5. Чулина М. С., Гудовских Н. В., Толмачёв Д. А. Определение биологического возраста у пенсионеров // Медицинские науки. — 2019. — № 5 (83). — С. 19—20.
6. Штанько В. А., Тихонова С. А., Хижняк О. В., Маріш М. Ю., Теслюк Г. Б. Роль генетичних та епігенетичних чинників у формуванні гіпертензивного фенотипу та супровідних метаболічних розладів у пацієнтів з артеріальною гіпертензією // Інтегративна антропологія. — 2015. — № 1 (25). — С. 38—41.
7. Friso S., Carvajal C. A., Fardella C. E., Olivieri O. Epigenetics and arterial hypertension: the challenge of emerging evidence // Transl. Res. — 2015. — N 165 (1). — P. 154—65.
8. Leow M. K. Environmental origins of hypertension: phylogeny, ontogeny and epigenetics // Hypertens Res. — 2015. — N 38 (5). — P. 299—307.
9. Majumder S., Advani A. The epigenetic regulation of podocyte function in diabetes // J. Diabetes Complications. — 2015. — N 29 (8). — P. 1337—44.
10. Marcu R., Kotha S., Zhi Z. et al. The mitochondrial permeability transition pore regulates endothelial bioenergetics and angiogenesis // Circ Res. — 2015. — N 116 (8). — P. 1336—45.

11. Raftopoulos L., Katsi V., Makris T., Tousoulis D., Stefanadis C., Kallikazaros I. Epigenetics, the missing link in hypertension // *Life Sci.* — 2015. — N 129. — P. 22—26.
12. Scherrer U., Rimoldi S.F., Sartori C., Messerli F.H., Rexhaj E. Fetal programming and epigenetic mechanisms in arterial hypertension // *Curr. Opin. Cardiol.* — 2015. — N 30(4). — P. 393—397.
13. Wu Z., Siuda D., Xia N., Reifenberg G., Daiber A., Münzel T. et al. Maternal treatment of spontaneously hypertensive rats with penterythritol tetranitrate reduces blood pressure in female offspring // *Hypertension.* — 2015. — N 65(1). — P. 232—237.
14. Watson C.J., Horgan S., Neary R. et al. Epigenetic therapy for the treatment of hypertension-induced cardiac hypertrophy and fibrosis // *J. Cardiol. Pharmacol. Ther.* — 2016. — N 21(1). — P. 127—137.
15. Yang J.Y., Wang Q., Wang W., Zeng L.F. Histone deacetylases and cardiovascular cell lineage commitment // *World J. Stem Cells.* — 2015. — N 7(5). — P. 852—858.

Е. В. Колесникова, О. Е. Запровальная, А. В. Потапенко

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

Метаболически-ассоциированные заболевания и роль эпигенетики, эпигенетического возраста в их профилактике

Важное значение в современной медицине имеет комплексная оценка темпа старения, так как у лиц среднего возраста может наблюдаться несоответствие между календарным и биологическим возрастом. Биологический, или эпигенетический, возраст является мерой биологических возможностей, которая не только определяет количество прожитых лет, но и может прогнозировать продолжительность жизни и риск возникновения определенных зависимых от возраста заболеваний. На эпигенетический возраст влияет большое количество внешних и внутренних факторов: зависимость от биологических и психологических особенностей личности (наследственность, темперамент, тип высшей нервной деятельности), социально-экономические и политические факторы (охрана здоровья, доступность лекарственных средств, квалификация медицинских кадров, уровень медицинской науки, условия труда и жизни), внешняя среда, экология и способ жизни. Индуцированные влияниями окружающей среды эпигенетические изменения ДНК могут быть адаптивными и обуславливать лучшее функционирование организма в измененных условиях или быть причиной разных заболеваний. Можно предположить, что влияние определенного внешнего фактора в течение критических периодов развития может провоцировать фенотипические изменения, которые сохраняются на протяжении всей жизни и могут наследоваться следующими поколениями.

С возрастом у пациентов происходит накопление коморбидных состояний, таких как диабет и ожирение, которые влияют на течение сердечно-сосудистых заболеваний. Предполагают, что эпигенетическая модификация генов под влиянием факторов риска может влиять на развитие и прогрессирование возраст-ассоциированных заболеваний (ожирение, артериальная гипертензия, гипергликемия натощак, дислипидемия) и дальнейшее формирование сердечно-сосудистого риска. Поэтому своевременное выявление на этапе формирования возраст-ассоциированных заболеваний и проведение разных профилактических мероприятий и медикаментозного лечения позволяет не только уменьшить количество тяжелых форм заболевания, но и предупредить сердечно-сосудистые события (инфаркт миокарда, нарушения мозгового кровообращения).

Ключевые слова: метаболически-ассоциированные заболевания, эпигенетический возраст, ожирение, сахарный диабет 2 типа, факторы риска, метилирование ДНК.

O. V. Kolesnikova, O. E. Zaprovalna, A. V. Potapenko

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

Metabolic-associated diseases and the role of epigenetics, eoigenetic age in their prevention

A comprehensive assessment of the rate of aging is essential in modern medicine, as middle-aged people have a discrepancy between calendar and biological age. Biological age or epigenetic age is a measure of biological capabilities, which determines not only the years, lived out, but also measures of future life expectancy and a risk of certain age-dependent diseases. Epigenetic age is influenced by many external and internal factors, dependence on biological and psychological characteristics of the individual (heredity, temperament, type of higher nervous activity), socio-economic and political factors (health protection, availability of medicines, qualifications of medical personnel, level of medical science, working and living conditions), external environment, ecology and way of life. Epigenetic changes in DNA induced by environmental influences can be adaptive and cause better functioning of the body under altered conditions, but can also be the cause of various diseases. It can be assumed that the influence of a certain external factor during critical periods of development can provoke phenotypic changes that persist throughout life and can even be inherited by subsequent generations.

Patients will have an accumulate of comorbid conditions with age, such as diabetes and obesity, which affect the course of cardiovascular disease. There are suppositions that epigenetic modification of genes, with influence of risk factors, can affect the development and progression of age-associated diseases (obesity, hypertension, fasting hyperglycemia, dyslipidemia) and on the formation of cardiovascular risk (CVD). Therefore, timely detection and implementation of different preventive measures and drug treatment, can reduce the number of not only severe forms of the disease, but also to prevent cardiovascular events at the stage of formation of age-associated diseases (myocardial infarction (MI), cerebrovascular disorders).

Key words: metabolic-associated diseases, epigenetic age, obesity, type 2 diabetes mellitus, risk factors, DNA methylation.

Синдром обструктивного апное/гіпопное сну та неалкогольна жирова хвороба печінки: роль гіпоксії

Порушення сну є актуальною проблемою сьогодення, оскільки стосуються близько половини дорослого населення. Встановлено, що однією з найпоширеніших проблем сну є синдром обструктивного апное/гіпопное сну. За даними ВООЗ, його поширеність порівнянна з такою цукрового діабету. Наведено дані про поширеність синдрому обструктивного апное/гіпопное сну у пацієнтів з метаболічним синдромом. Звернуто увагу на значущість надлишкової маси тіла та ожиріння у виникненні синдрому обструктивного апное/гіпопное сну та їх зв'язок з тяжкістю перебігу останнього. Описано механізми виникнення синдрому обструктивного апное/гіпопное сну при ожирінні та основні ланки патогенезу прогресування неалкогольної жирової хвороби печінки. Наголошено на значенні оксидантного стресу у виникненні запалення і фіброзу печінки. Показано роль гіпоксії в патогенезі прогресування неалкогольної жирової хвороби печінки при її поєднанні із синдромом обструктивного апное/гіпопное сну і його зв'язок із запальними та фіброзними процесами. Печінка має важливе значення в гомеостазі кисню в організмі. Описано історію відкриття сімейства індукованих гіпоксією факторів. Наголошено, що всі α -субодиниці комплексу індукованих гіпоксією факторів діють одночасно, вражаючи як загальні, так і різні молекулярні цілі, що зумовлює їх особливі біологічні ефекти. Показано роль індукованих гіпоксією факторів у регулюванні різних процесів в організмі. Обґрунтовано перевагу вивчення індукованого гіпоксією фактора-2 α при спільному перебігу синдрому обструктивного апное/гіпопное сну і неалкогольної жирової хвороби печінки. Показано роль індукованого гіпоксією фактора-2 α в розвитку і прогресуванні неалкогольної жирової хвороби печінки.

Ключові слова:

неалкогольна жирова хвороба печінки, синдром обструктивного апное/гіпопное сну, індукований гіпоксією фактор.

Симптоми порушень сну є актуальною проблемою. За даними різних авторів, вони трапляються майже у 50 % дорослого населення. Одним з найпоширеніших порушень сну є синдром обструктивного апное/гіпопное сну (СОАГС) [1, 11, 19, 24]. За даними Вісконсинського когортного дослідження, станом на 1993 р. поширеність СОАГС у загальній популяції становила 5–7 % серед населення віком понад 30 років [31]. Згідно з даними ВООЗ, нині СОАГС реєструють у середній віковій групі у 4 % чоловіків і 2 % жінок, що близько до поширеності цукрового діабету. За прогнозами ВООЗ очікується зростання захворюваності на СОАГС у зв'язку з тенденцією у сучасному суспільстві до збільшення маси тіла та зростання частки літніх осіб, оскільки до основних чинників ризику виникнення розладів сну належить ожиріння [21, 32]. Р. Е. Peppard і співавт. ще у 2000 р. повідомили, що в США у 15–17 % чоловіків і 6–9 % жінок має місце клінічно значущий СОАГС (індекс апное-гіпопное > 15) [28]. R. Heinzer і співавт. (2015) у популяційному дослідженні встановили наявність СОАГС середнього і важкого ступеня (індекс апное-гіпопное > 15) у 23,4 % жінок і 49,7 % чоловіків [19].



**О. Є. Гріднєв,
О. В. Коротченко**

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

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Гріднєв Олексій Євгенійович

д. мед. н., ст. наук. співр.,
пров. наук. співр. відділу вивчення
захворювань органів травлення
та їх коморбідності з неінфекційними
захворюваннями

<http://orcid.org/0000-0003-4716-3520>

E-mail: alex.gridnyev@gmail.com

61039, м. Харків,
просп. Любви Малої, 2а

Стаття надійшла до редакції
15 липня 2020 р.

Маса тіла має важливе значення в розвитку обструктивного апноє/гіпноє сну [21, 26]. У 2017 р. опубліковано дані огляду 24 досліджень СОАГС з участю 3807 дорослих пацієнтів. Поширеність СОАГС була статистично значущо більшою серед осіб з ожирінням порівняно з особами з нормальною масою тіла [32]. Іншими дослідниками виявлено, що у пацієнтів із СОАГС, частка яких за останні півроку зросла на 10 %, ступінь тяжкості СОАГС збільшився на 32 % [7]. Р.Е. Perrard і співавт. довели, що збільшення маси тіла на 10 кг підвищує ризик розвитку СОАГС у 6 разів [28]. Деякі автори встановили найбільшу частоту СОАГС серед пацієнтів з метаболічним синдромом (МС) [13, 18, 21]. Так, S.N. Frammes і співавт. виявили клінічно значущий СОАГС у 60 % пацієнтів із МС [18]. У дослідженні S. R. Coughlin і співавт. частота так званого синдрому Z (сукупності МС і СОАГС) становила близько 90 % [15].

Розвиток порушень дихання уві сні при ожирінні можуть спричинити багато чинників, зокрема анатомічне звуження верхніх дихальних шляхів через відкладення жиру в латеральних глоткових кишнях та зміна еластичних властивостей стінок глотки в результаті жирової інфільтрації [9]. Вагомим є внесок змін кісткових і м'якотканинних структур (збільшення обводу шиї, збільшений гіпотонічний язик, назальна обструкція тощо), які підвищують здатність верхніх дихальних шляхів до колапсу [10]. Зменшення легеневого об'єму під час сну і збільшення навантаження на діафрагму внаслідок наявності абдомінального ожиріння також впливають на формування періодичного спадання верхніх дихальних шляхів і виникнення епізодів їх обструкції [2].

Головною ланкою в патофізіології СОАГС є гіпоксія, яка призводить до ішемічного ураження внутрішніх органів. Доведено, що при СОАГС збільшується вираженість оксидантного стресу, посилюються запальні процеси, ендотеліальна дисфункція і підвищується ризик розвитку атеросклерозу [3, 27]. Крім того, гіпоксія може нівелювати первинні ефекти інсуліну, знизити рівень вільних жирних кислот у крові та спричиняє порушення транспорту глюкози за рахунок різкого зниження продукції глутатіону [4], що має важливе значення у пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП) та цукровим діабетом.

Накопичені протягом останніх 30 років наукові дані свідчать, що одним з найпоширеніших захворювань, зумовлених ожирінням, є НАЖХП [5], у патогенетичних механізмах розвитку якої провідну роль відіграє інсулінорезистентність

та пов'язаний з нею феномен ліпотоксичності, що призводить до появи в гепатоцитах великої кількості вільних перекисів, які активно пошкоджують поліненасичені жирні кислоти (ПНЖК) фосфоліпідів клітинних мембран з наступним пошкодженням гепатоцитів, активацією їх апоптозу, розвитком хронічного запалення і фіброзу печінки.

Відомо, що НАЖХП має декілька стадій перебігу, але найзагрозливішим станом є неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) — за його наявності ризик смерті від цирозу і раку печінки збільшується у 10 разів, а від серцево-судинних захворювань — у 5 разів незалежно від всіх інших ризиків [6, 12]. Одним з основних чинників, який запускає прогресування НАЖХП від стеатозу до НАСГ, є оксидантний стрес [10, 12], що разом із впливом гіпоксії на обмін інсуліну і глюкози та процеси ліпопероксидації робить актуальною проблему коморбідного перебігу НАЖХП і СОАГС. У 2013 р. опубліковано результати метааналізу 18 клінічних досліджень щодо взаємодії СОАГС і НАЖХП. Показано, що інтермітивна гіпоксія, спричинена СОАГС, асоціюється з підвищеним ризиком розвитку як стеатозу печінки, так і НАСГ та фіброзу печінки, незалежно від віку, статі та індексу маси тіла пацієнта [20]. С. V. Senaratna та співавт. виявили, що поширеність СОАГС є значно вищою серед пацієнтів із МС, до того ж у таких пацієнтів він був переважно середнього і тяжкого ступеня. Також встановлено, що СОАГС має статистично значущий зв'язок із стеатозом, лобулярним запаленням, балонною дегенерацією та фіброзом печінки [32].

З огляду на значне поширення як НАЖХП, так і СОАГС, у пацієнтів із МС можна припустити, що їх коморбідність буде дуже частою. Так, за даними А. Castaneda (2018), 60 % населення світу страждає на СОАГС у поєднанні з МС [13].

Печінка щодо гомеостазу кисню в організмі посідає унікальне місце, оскільки є єдиним органом, який одночасно отримує як високооксигеновану артеріальну кров (через печінкову артерію), так і збіднену киснем венозну (через портальну вену) [6]. Це створює фізіологічний градієнт кисню між перипортальною зоною і паренхімою печінки, який асоціюється із зонуванням печінки — феноменом, при якому гепатоцити виявляють певну функціональну і структурну гетерогенність [7, 8]. Тому підтримка фізіологічного рівня градієнта кисню у печінці має важливе значення для її нормального функціонування. Наявність коморбідного СОАГС за рахунок гіпоксії негативно впливатиме на кисневий градієнт, стимулюючи розвиток оксидантного стресу у тканині печінки. У пацієнтів із супутнім

стеатозом печінки це призведе до розвитку НАСГ, тобто СОАГС обтяжуватиме перебіг НАЖХП. Порушення функції печінки погіршуватиме перебіг МС, обтяжуючи СОАГС. Тому у пацієнтів із такою коморбідністю доцільним є визначення рівня гіпоксичного впливу СОАГС для визначення тактики медичного втручання [22, 23].

Для оцінки гіпоксичних станів останнім часом вивчають сімейства індукованих гіпоксією факторів (ІГФ).

G. L. Semenza в 1992 р. відкрив ІГФ як регулятор експресії еритропоетину [31]. Подальші дослідження дали змогу визначити структуру комплексу ІГФ та його основні функції. Так, було виявлено наявність α - і β -субодиниць ІГФ. Перша з них є оксигенозалежною, оскільки регулюється за допомогою киснево-індукованої протеолітичної деградації, і представлена трьома ізоформами (1 α , 2 α і 3 α), які мають різні біологічні властивості, тоді як β -субодиниця нечутлива до кисню і є конститутивним протеїном, основна функція якого полягає в стабілізації α -субодиниці [29, 31].

ІГФ-1 α є дуже поширеним і наявним у всіх живих організмів, ІГФ-2 α — лише у ссавців. Продукція ІГФ-2 α відбувається переважно в клітинах печінки, тоді як більшість ІГФ-1 α продукується в міокарді, головному мозку та судинах. Вони активно взаємодіють та чинять спільний вплив на експресію деяких генів, які регулюють васкулоендотеліальний фактор росту, білок, пов'язаний з жировою диференціацією, інтерлейкін-6, гени N-Myc Downstream-Regulated Gene-1 та DMX-like1 [35].

Індукція ІГФ-2 α , стимульованого монооксидом вуглецю шляхом імуноблотингу, зменшується в ряду печінка → нирки → дванадцятипала кишка → мозок → серце → легені. У різних органах експресія ІГФ-2 α активується у різних популяціях клітин. У нирках, головному мозку та підшлунковій залозі спостерігали лише непаренхіматозну експресію [36]. У печінці та меншою мірою кишківнику виявлено переважну паренхіматозну експресію, тоді як у серці — однаковий розподіл сигналів між кардіоміоцитами і стромальними клітинами. Тому при поєднаному перебігу СОАГС і НАЖХП інтерес становить вивчення саме ІГФ-2 α , оскільки 70 % його кількості в організмі виробляється безпосередньо клітинами печінки і, ймовірно, він має важливий вплив на прогресування НАЖХП [36].

Навіть помірні зміни напруження кисню в гепатоцитах є достатніми для розвитку гіпоксичної відповіді, яка стабілізує ІГФ-2 α , що дає змогу реалізувати ефекти, пов'язані з ним [16, 37]. У нормоксичних клітинах печінки у разі

«нормального» кисневого напруження ІГФ-2 α швидко деградує шляхом гідроксилювання цільових залишків білків, які містять пролілгідроксилазу і не мають істотного впливу [14, 30]. Однак в умовах тривалої гіпоксії ІГФ-2 α залишається стабільним (на відміну від ІГФ-1 α , який швидко деградує) та забезпечує тривалу відповідь на гіпоксію навіть через 72 год після реоксигенації. В дослідженні, проведеному у 2002 р. M. Wiesener та співавт., встановлено, що у здорових щурів була відсутня експресія ІГФ-2 α , тоді як системна гіпоксія індукувала продукцію ІГФ-2 α в усіх органах та системах організму: він прогресивно накопичувався протягом 6 год стимуляції гіпоксією і вже через 1 год після початку стимуляції безперервно зростаючий рівень ІГФ-2 α виявили в усіх органах. Однак при експозиції гіпоксії протягом 12 год спостерігали зниження вмісту білка ІГФ-2 α порівняно з тривалістю гіпоксії 6 год [36].

Деякі автори припускають, що пролілгідроксилази (а саме форма PND-3), беруть участь у метаболізмі жирних кислот, але це тривалий час не знаходило підтвердження. Лише в 2014 р. С. М. Taniguchi опублікував результати дослідження, проведеного на генномодифікованих мишах з відсутністю PND-3. У мишей розвинулась критична гіпоглікемія і значною мірою збільшилися синтез та накопичення багатоланцюгових жирних кислот у клітинах печінки [35]. При гіпоксії активність пролілгідроксилази знижується, що призводить до стабільної експресії субодиниці ІГФ- α і зв'язування з її регуляторними елементами через термінальні трансактиваційні домени. Різні кисневонезалежні сигнальні події і клітинний стрес можуть стабілізувати субодиниці ІГФ за наявності кисню (феномен, відомий як «псевдогіпоксія»), реалізуючи кисневонезалежний шлях регуляції ІГФ. Цей процес забезпечується за рахунок активності рецепторів клітинної поверхні, локальної концентрації амінокислот, пригнічення зв'язувальних білків, зміни доступності поживних речовин, а також мітохондріальної дисфункції шляхом продукування реактивних форм кисню [34]. Гіпоксія або втрата функції білків, за допомогою яких ІГФ-2 α деградує в умовах нормоксії, призводить до стабілізації α -субодиниць ІГФ і активації їх сигналізації, що виявляється зменшенням кількості пероксисом. Це спричиняє множинні зміни в ліпідному профілі, зокрема зменшення кількості докозагексаєнової кислоти і накопичення поліненасичених та довголанцюгових жирних кислот. Біологічний ефект посиленого накопичення жирних кислот та літогенезу *de novo* реалізується майже відразу після активації ІГФ-2 α в гепатоцитах через посилення продукції мембранного транспортера жирних

кислот кластера диференціації 36, синтази жирних кислот та ацетил-коензим А-карбоксилази [34]. Крім того, в гепатоцитах стимулюється продукція ангіопоетинподібного ліпопротеїду-3, що знижує активність тканинної ліпопротеїнази та посилює накопичення тригліцеридів у гепатоцитах і, відповідно, спричиняє прогресування НАЖХП [25].

В умовах хронічної інтерміттувальної гіпоксії за наявності коморбідного СОАГС під час зупинок дихання аеробний метаболізм клітин печінки змінюється анаеробним і під дією реоксигенації знову відбувається аеробним шляхом. З огляду на це деякі автори припускають, що механізм пошкодження при СОАГС такий самий, як при ішемічно-реперфузійному пошкодженні. Послідовна зміна фаз хронічної інтерміттивної гіпоксії та реоксигенації призводить до посилення продукції і активності ІГФ-2 α , що спричиняє гіперхолестеринемію і активацію процесів перекисного окиснення ліпідів навіть за відсутності ожиріння. Крім того, високий рівень ІГФ-2 α зумовлює експресію генів, які регулюють ліпогенез і глікогенез, накопичення тригліцеридів у клітинах печінки, синтез жирних кислот та їх накопичення в клітинах печінки, а також значну супресію пероксисомального β -окиснення жирних кислот у мітохондріях і мембранах гепатоцитів [16, 17, 37].

Сигналізація, ініційована гіпоксією та інсуліном, значно змінює клітинний метаболізм. До низького рівня кисню клітини адаптуються за допомогою узгодженої транскрипційної відповіді [25], яку регулює група ІГФ. Ця група регулює численні сигнальні події шляхом зв'язування в генах-мішенях специфічних послідовностей ДНК, відомих як чутливі до гіпоксії елементи (HRE), що призводить до зміни їх транскрипції [16, 17, 37]. Усі α -субодиниці ІГФ-комплексу діють одночасно, уражаючи як спільні, так і різні молекулярні мішені, що зумовлює їх біологічні ефекти. Так, стабілізація ІГФ-1 α та ІГФ-2 α спричиняє збільшення продукції білка, пов'язаного з жировою диференціацією (adipose differentiation-related protein) у гепатоцитах, що посилює накопичення тригліцеридів у краплях жиру. Крім того, стабілізація ІГФ-1 α в гепатоцитах активує продукцію та накопичення стеароїл-коензим А-десатурази, енолази-1, лактатдегідрогенази, мембранних транспортерів глюкози-1 та 3, що призводить до неоліпогенезу, посилення

гліколізу, посилення метаболізму пірувату, накопичення глюкози в гепатоцитах [27], збільшення продукції ацил-коензиму А сімейства довголанцюгових синтаз-1, карнітинпальмітоїл-трансферази-1, ацетил-коензим А-оксидази та карнітин-О-октанілтрансферази, що спричиняє порушення мітохондріального та пероксисомального β -окиснення жирних кислот [34].

Під дією ІГФ-2 α в гепатоцитах відбувається зменшення глікогенезу за рахунок зниження рівня коактиватора α_1 -пероксисомального проліфераторактивованого рецептора γ , глюкоза-6-фосфатази та ядерного фактора-4 гепатоцитів, що спричиняє значну депресію мітохондріального β -окиснення жирних кислот. Активація та стабілізація ІГФ-2 α призводить до посилення продукції інтерлейкіну-1 β та інтерлейкіну-6 у макрофагах та безпосередньо в гепатоцитах, що активує декілька ланок запального процесу в печінці одночасно [27].

Широко поширена експресія в мікросудинних ендотеліальних клітинах практично в усіх досліджених органах підтверджує значну роль ІГФ-2 в ендотеліальній відповіді на гіпоксію. Цю молекулу спочатку називали ендотеліальним PAS-білком [36]. Однак зрозуміло, що ІГФ-2 α не є ендотеліально специфічним, оскільки переважно його накопичення відбувається в паренхіматозних клітинах, хоча і не всіх тканин. Цей факт дає підставу припустити, що наявність ІГФ-2 α посилює вияви МС, впливаючи на обидві ланки патогенезу НАЖХП (дисметаболізм жирних кислот та інсулінорезистентність) однаковою мірою [33].

Таким чином, гіпоксія має тісний зв'язок з ключовими патогенетичними ланками розвитку та прогресування НАЖХП — її наявність погіршуватиме перебіг НАЖХП, спричиняючи прогресування запалення та процесів фіброзування. Тому поєднаний перебіг СОАГС і НАЖХП, який часто трапляється у пацієнтів з МС, потребує вивчення цього чинника. Дослідження сімейства ІГФ (а саме ІГФ-2 α) дасть змогу отримати дані щодо впливу гіпоксії на перебіг НАЖХП у поєднанні із СОАГС. Досі дослідження найчастіше проводили *in vitro* на клітинних культурах та лабораторних тваринах, а отримані в різні роки результати досліджень часто є суперечливими, тому вивчення даного показника в клінічній практиці є перспективним і актуальним.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження — О. Є. Гріднев;

збір та обробка матеріалу, написання тексту, редагування — О. Є. Гріднев, О. В. Коротченко

Список літератури

1. Галактионов Д.А. Состояние сердечно-сосудистой системы у больных с синдромом обструктивного апноэ во время сна различной степени выраженности: дис. канд. мед. наук: 14.01.04.— СПб., 2017.— 152 с.
2. Колесников В.Н., Сунцов В.В., Сунцов Вл.В. Синдром обструктивного апноэ сна с точки зрения оториноларинголога // Главный врач юга России.— 2019.— № 1(65).— С. 51—54.
3. Маркин А.В., Мартыненко Т.И., Костюченко Г.И. и др. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных с синдромом обструктивного апноэ сна // Клиницист.— 2014.— № 1.— С. 15—21.
4. Сариева К.В., Лянгузов А.Ю., Зорина И.И. и др. Влияние тяжелой гипоксии и гипоксического посткондиционирования на глутатион-зависимую антиоксидантную систему головного мозга крыс // Нейрохимия.— 2018.— № 3.— С. 241—249.
5. Фадеенко Г.Д., Кушнир И.Э., Можина Т.Л. и др. Роль сывороточных биомаркеров в диагностике неалкогольной жировой болезни печени // Сучасна гастроентерологія.— 2019.— № 3(107).— С. 58—64. <https://doi.org/10.30978/MG-2019-3-58>
6. Фадеенко Г.Д., Соломенцева Т.А., Ситник К.А. и др. Висцеральное ожирение как предиктор атерогенеза у больных с неалкогольной жировой болезнью печени // Сучасна гастроентерологія.— 2015.— № 2(82).— С. 22—27.
7. Фещенко Ю.И., Яшина Л.А., Сиренко Ю.Н., Михеева К.В. Синдром обструктивного апноэ-гипопноэ сна — проблема общетерапевтической. Взгляд пульмонологов и кардиологов // Здоров'я України.— 2015.— № 1.
8. Чернявский В.В., Павловский Л.Л. Неалкогольная жировая болезнь печени и кишечная микробиота: две стороны одной проблемы // Здоров'я України.— 2017.— № 3.— С. 3—4.
9. Шнайдер Н.А., Петрова М.М., Демко И.В., Алексеева О.В. Промежуточные фенотипы синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ сна // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.— 2016.— Т. 8, № 4.— С. 81—86. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2016-4-81-86>
10. Benotti P., Wood C., Argyropoulos G., Pack A. et al. The impact of obstructive sleep apnea on nonalcoholic fatty liver disease in patients with severe obesity // Obesity.— 2016.— Vol. 24, N 4.— P. 871—877. <https://doi.org/10.1002/oby.21409>
11. Bjorøy I., Jørgensen V.A., Pallesen S., Bjorvatn B. The prevalence of insomnia subtypes in relation to demographic characteristics, anxiety, depression, alcohol consumption and use of hypnotics // Front Psychol.— 2020.— Vol. 11.— P. 527. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2020.00527>
12. Cakmak E., Duxsal F., Altinkaya E. et al. Association between the severity of nocturnal hypoxia in obstructive sleep apnea and non-alcoholic fatty liver damage // Hepat Mon.— 2015.— Vol. 15 (11).— P. e32655. <https://doi.org/10.5812/hepatmon.32655>
13. Castaneda A., Jauregui-Maldonado E., Ratnani I. et al. Correlation between metabolic syndrome and sleep apnea // World Journal of Diabetes.— 2018.— Vol. 9(4).— P. 66—71. <https://doi.org/10.4239/wjcd.v9.i4.66>
14. Corey K., Misdradi J., Gelrud L. et al. Obstructive sleep apnea is associated with nonalcoholic steatohepatitis and advanced liver histology // Digestive Diseases & Sciences.— 2015.— Vol. 60(8).— P. 2523—2528.
15. Coughlin S.R., Mawdsley L., Mugarza J.A. et al. Obstructive sleep apnea is independently associated with an increased prevalence of metabolic syndrome // European Heart Journal.— 2004.— Vol. 25(9).— P. 735—741. <https://doi.org/10.1016/j.ehj.2004.02.021>
16. Drager L., Polotsky V., O'Donnell C. et al. Translational approaches to understanding metabolic dysfunction and cardiovascular consequences of obstructive sleep apnea // Am. J. Physiol. Heart Circ Physiol.— 2015.— Vol. 309(7).— P. H1101—11. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00094.2015>
17. Fotbolcu H., Zorlu E. Nonalcoholic fatty liver disease as a multi-systemic disease // World Journal of Gastroenterology.— 2016.— Vol. 22, N 16.— P. 4079—4090. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i16.4079>
18. Framnes S.N., Arble D.M. The bidirectional relationship between obstructive sleep apnea and metabolic disease // Front. Endocrinol.— 2018.— Vol. 9.— P. 440. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00440>
19. Heinzer R., Vat S., Marques-Vidal P. et al. Prevalence of sleep disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study // Lancet Respir Med.— 2015.— Vol. 3(4).— P. 310—318.
20. Jin S., Jiang S., Hu A. Association between obstructive sleep apnea and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis // Sleep Breath.— 2018.— Vol. 22(3).— P. 841—851. <https://doi.org/10.1007/s11325-018-1625-7>
21. Kuvat N., Tannirverdi H., Armutcu F. The relationship between obstructive sleep apnea syndrome and obesity: A new perspective on the pathogenesis in terms of organ crosstalk // The Clinical Respiratory Journal.— 2020.— Vol. 14(7).— P. 595—604. <https://doi.org/10.1111/crj.13175>
22. Lin Q.C., Chen L., Chen G. et al. Association between nocturnal hypoxia and liver injury in the setting of nonalcoholic fatty liver disease // Sleep Breath.— 2015.— Vol. 19(1).— P. 273—280. <https://doi.org/10.1007/s11325-014-1008-7>
23. Mesarvi O., Loomba R., Malhorta A. Obstructive sleep apnea, hypoxia, and nonalcoholic fatty liver disease // American Journal of Respiratory Critical Care Medicine.— 2019.— Vol. 199(7).— P. 830—841. <https://doi.org/10.1164/rccm.201806-1109TR>
24. Morin C.M., Jarrin D.C. Epidemiology of insomnia: prevalence, course, risk factors, and public health burden // Sleep Med. Clin.— 2013.— Vol. 8(3).— P. 281—297. <https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2013.05.002>
25. Mylonis I., Simos G., Paraskeva E. Hypoxia-inducible factors and the regulation of lipid metabolism // Cells.— 2019.— Vol. 8(3).— P. 214—230. <https://doi.org/10.3390/cells8030214>
26. Nousseir H.M. Obesity: the major preventable risk factor of obstructive sleep apnea // J. Curr. Med. Res. Pract.— 2019.— Vol. 4, N 1.— P. 1—5.
27. Paschetta E., Belci P., Alisi A. et al. OSAS-related inflammatory mechanisms of liver injury in nonalcoholic fatty liver disease // Mediators of Inflammation.— 2015.— Vol. 2015. <https://doi.org/10.1155/2015/815721>
28. Peppard P. E., Young T., Palta M. et al. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing // JAMA.— 2000.— Vol. 284(23).— P. 3015—3021. <https://doi.org/10.1001/jama.284.23.3015>
29. Petruzzelli R., Christensen D.R., Parry K. et al. HIF-2 α Regulates NANOG Expression in human embryonic stem cells following hypoxia and reoxygenation through the interaction with an oct-5 cis regulatory element // PLoS One.— 2014.— Vol. 9(10).— P. e108309. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0108309>
30. Punjabi N., Shahar E., Redline S. et al. Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance: the Sleep Heart Health Study // Am. J. Epidemiol.— 2004.— Vol. 160(6).— P. 521—530. <https://doi.org/10.1093/aje/kwh261>
31. Semenza G.L., Wang G.L. A nuclear factor induced by hypoxia via de novo protein synthesis binds to the human erythropoietin gene enhancer at a site required for transcriptional activation // Molecular & Cellular Biology.— 1992.— Vol. 12.— P. 5447—5454.
32. Senarathna C.V., Perret J.L., Lodge C.J. et al. Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: A systematic review // Sleep Medicine Reviews.— 2017.— Vol. 34.— P. 70—81. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2016.07.002>
33. Sforza E., Roche F. Chronic intermittent hypoxia and obstructive sleep apnea: an experimental and clinical approach // Hypoxia.— 2016.— Vol. 4.— P. 99—108. <https://doi.org/10.2147/HP.S103091>
34. Suzuki T., Shinjo S., Arai T. et al. Hypoxia and fatty liver // World Journal of Gastroenterology.— 2014.— Vol. 20.— P. 15087—15097. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i41.15087>
35. Taniguchi C.M., Finger E., Krieg A. et al. Cross-talk between hypoxia and insulin signaling through Phd3 regulates hepatic glucose and lipid metabolism and ameliorates diabetes // NAT MED.— 2013.— Vol. 19(10).— P. 1325—1330. <https://doi.org/10.1038/nm.3294>
36. Wiesener M., Jürgensen J.S., Rosenberger C. et al. Widespread hypoxia-inducible expression of HIF-2 α in distinct cell populations of different organs // FACEB J.— 2002.— Vol. 17(2).— P. 271—273. <https://doi.org/10.1096/fj.02-0445fje>
37. Yu J.H., Ahn J.H., Yoo H.J. et al. Obstructive sleep apnea with excessive daytime sleepiness is associated with non-alcoholic fatty liver disease regardless of visceral fat // Korean J. Intern Med.— 2015.— Vol. 30(6).— P. 846—855. <https://doi.org/10.3904/kjim.2015.30.6.846>

А. Е. Гриднев, О. В. Коротченко

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

Синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна и неалкогольная жировая болезнь печени: роль гипоксии

Нарушения сна являются актуальной проблемой современности, поскольку касаются около половины взрослого населения. Установлено, что одной из наиболее распространенных проблем сна является синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна. По данным ВОЗ, его распространенность сопоставима с таковой сахарного диабета. Приведены данные о распространенности синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ сна у пациентов с метаболическим синдромом. Обращено внимание на значимость избыточной массы тела и ожирения в возникновении синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ сна и их связь с тяжестью течения последнего. Описаны механизмы возникновения синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ сна при ожирении и основные звенья патогенеза прогрессирования неалкогольной жировой болезни печени. Подчеркнуто значение оксидантного стресса в возникновении воспаления и фиброза печени. Показана роль гипоксии в патогенезе прогрессирования неалкогольной жировой болезни печени при ее сочетании с синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ сна и его связь с воспалительными и фиброзирующими процессами. Печень имеет важное значение в гомеостазе кислорода в организме. Описана история открытия семейства индуцированных гипоксией факторов. Подчеркнуто, что все α -субъединицы комплекса индуцированных гипоксией факторов действуют одновременно, поражая как общие, так и разные молекулярные цели, что обуславливает их особые биологические эффекты. Показана роль индуцированных гипоксией факторов в регулировании разных процессов в организме. Обосновано преимущество изучения индуцированного гипоксией фактора-2 α при совместном течении синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ сна и неалкогольной жировой болезни печени. Показана роль индуцированного гипоксией фактора-2 α в развитии и прогрессировании неалкогольной жировой болезни печени.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна, индуцированный гипоксией фактор

O. Y. Gridnyev, O. V. Korotchenko

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

Obstructive apnea/hypopnea syndrome and non-alcoholic fatty liver disease: the role of hypoxia

Sleep disorders is one of the topical issues of our times, affecting about half of the adult population. It has been determined that the most common sleep problems are obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome — according to the WHO, its prevalence is comparable to the prevalence of diabetes. The data on the prevalence of obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome in patients with metabolic syndrome are presented. Attention is drawn to the importance of overweight and obesity in the occurrence of obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome and their relationship with the severity of the latter. The main mechanisms of obstructive sleep apnea/hypopnea sleep syndrome in obesity and the main links in the pathogenesis of progression of non-alcoholic fatty liver disease are described. The role of oxidative stress in the occurrence of inflammation and liver fibrosis is emphasized. The role of hypoxia in the pathogenesis of progression of nonalcoholic fatty liver disease in its combination with obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome and its correlation with inflammatory and fibrosing processes has been shown. The unique place of a liver in a homeostasis of oxygen in an organism is noted. The history of the discovery and distribution of the family of hypoxia-induced factors is described. It is emphasized that all alpha subunits of the GIF complex act simultaneously, affecting both common and different molecular targets, which causes their special biological effects. The role of hypoxia-induced factors in the regulation of various processes in the body is shown. The advantage of studying hypoxia-induced factor-2 α in the combined course of obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome and non-alcoholic fatty liver disease is substantiated. The role of hypoxia-induced factor-2 alpha in the development and progression of nonalcoholic fatty liver disease has been shown.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, obstructive sleep apnea, oxidative stress, hypoxia-inducible factor.

Поширеність фібриляції передсердь в осіб після 40 років: тихоокеанські виклики та японські прогнози



**С. Д. Бабляк¹,
Ю. С. Рудик²,
Ю. О. Матвієнко¹**

Доля не чекає, доки людина зробить вдих або видих.
Ходзе Сизетокі (1198–1261)
японський письменник

Фібриляція передсердь (ФП) — найпоширеніше після екстрасистолії порушення серцевого ритму, яке зменшує тривалість і погіршує якість життя. Метою нашого огляду літератури є ознайомлення вітчизняних лікарів з двома дослідженнями, проведеними групами японських науковців. Вони вивчали поширеність ФП, включали значну кількість пацієнтів із визначенням їх статево-вікових особливостей, досліджували наявність додаткових чинників ризику та зв'язок цього захворювання з іншими формами серцевої та супутньої патології. Зокрема, група дослідників під керівництвом доктора медицини Ясуюкі Ігучі здійснила поглиблене обстеження 41 466 непрацюючих мешканців м. Курашики віком понад 40 років на предмет наявності у них ФП та супутніх чинників ризику. Встановлено, що поширення ФП серед чоловіків було вдвічі вищим, ніж серед жінок — 2,4 та 1,2% відповідно ($p < 0,001$). Науковці помітили, що систолічний артеріальний тиск у групі жінок із цією патологією був нижчий, ніж аналогічний показник у групі без ФП ($p < 0,01$). Також гіперхолестеринемію рідше діагностували у групі пацієнтів із ФП ($p < 0,001$). ФП спостерігали частіше у пацієнтів обох статей із цукровим діабетом, серцевою патологією, або хронічними захворюваннями нирок, ніж у пацієнтів без даних захворювань ($p < 0,001$).

Інша представлена наукова праця японських науковців під керівництвом доктора медицини Хіруші Іноуе охопила ще більший масив обстежених пацієнтів (630 138 осіб віком понад 40 років, що проходили обстеження у 25 клініках і були переважно співробітниками приватних компаній або представниками місцевих органів влади). Автори прагнули не лише визначити поширеність ФП з урахуванням віку та статі, але й виявити відмінності між наявністю окремих чинників ризику та шкідливих звичок у осіб обох статей. Представлена інформація може бути корисною для українських кардіологів у їх нелегкій боротьбі із цим грізним захворюванням, яке щороку передчасно забирає життя або серйозно інвалідизує десятки тисяч наших співгромадян.

Ключові слова:

фібриляція передсердь, демографічні особливості, японські дослідження.

Фібриляція передсердь (ФП) — найпоширеніше після екстрасистолії порушення серцевого ритму. Воно характеризується нерегулярним і часто прискореним серцебиттям, яке виникає внаслідок нескоординованого скорочення двох верхніх серцевих камер — передсердь [17]. Загальноприйнятим є розподіл ФП на три форми: пароксизмальну, персистентну та перманентну, з виділенням вперше діагностованої форми, яка може спостерігатися при всіх зазначених клінічних варіантах. Рання діагностика ФП допомагає поліпшити віддалений прогноз пацієнтів, оскільки її тривалий перебіг пов'язують із частими рецидивами та можливим погіршенням серцевої функції [22]. Труднощі виявлення цієї патології зумовлені тим, що

¹ Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

² ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України», Харків

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Бабляк Сергій Дмитрович

к. мед. н., асистент кафедри клінічної фармації, фармакоterapiї та медичної стандартизації.
E-mail: bablserg2@gmail.com

Стаття надійшла до редакції 14 серпня 2020 р.

у 15–46 % пацієнтів вона перебігає безсимптомно [12], а в 10,7 % осіб протягом року пароксизмальна ФП переходить у персистентну [13].

Це захворювання значно підвищує ризик життєво загрозованих ускладнень (серцевої недостатності – у 5–6 разів, інсульту – в 2,5–3,0 разу) та серцево-судинної смертності (у 2–3 рази). Крім того, ФП значно погіршує якість життя пацієнтів і створює додаткове фінансове навантаження на державні системи охорони здоров'я у розвинених країнах [8, 15]. Дослідження поширеності захворювань у різних регіонах виявило 7,6 млн пацієнтів з ФП у Китаї та 3,8 млн – в Індії [6]. Це дало підставу вважати її «ною епідемією тисячоліття», котра невпинно прогресує [14]. З огляду на поступове збільшення тривалості життя населення та поширеність додаткових чинників ризику (ЧР), у 2050-му році очікують на збільшення кількості осіб з ФП лише на азійському континенті до 72 млн [6, 25]. Оскільки ця аритмія є вікозалежною, тобто починає вражати осіб віком понад 30 років і набуває більшого поширення серед пацієнтів похилого та старечого віку [25], згідно з прогнозами аналітиків можливість її виникнення є досить високою: ризик розвитку ФП упродовж життя у кожного 5-го жителя Китаю [5] та кожного 4-го – Австралії [7]. Майже 7 із 10 корейців, які страждають на це захворювання, віком понад 60 років [15]. Цікавим є також гендерний розподіл осіб із ФП в азійсько-тихоокеанському регіоні. У більшості країн ця патологія спостерігається частіше у чоловіків [15]. Наприклад, 58 % хворих у Таїланді – особи чоловічої статі [16], тоді як у Китаї частка жінок з ФП становить 54 % [26].

Причини виникнення захворювання можна об'єднати в три основні групи. Перша – поведінкові ЧР: ожиріння, споживання алкоголю, тютюнокуріння, низький рівень фізичної активності, надмірне використання кофеїну та інших стимуляторів, наявність психосоціальних стресових чинників. Друга – немодифіковані ЧР: похилий вік, наявність вроджених вад серця, обтяжений сімейний анамнез та генетична схильність, чоловіча стать. Третя – вплив інших серцевих та супутніх захворювань на виникнення і прогресування ФП: ревматична хвороба серця (РХС), артеріальна гіпертензія (АГ), ішемічна хвороба серця (ІХС), дилатаційна кардіоміопатія (ДКМП), хронічна серцева недостатність (ХСН), хронічні захворювання нирок (ХЗН), цукровий діабет (ЦД), патології щитоподібної залози, які супроводжуються її гіперфункцією, захворювання легень та перенесені хірургічні втручання [24]. Слід пам'ятати, що ЧР виникнення ФП залежать від особливостей регіону,

який аналізують. Зокрема серед азійських країн із низьким доходом на душу населення однією із найпоширеніших причин виникнення ФП є РХС [10]. Іншими важливими ЧР появи та прогресування цього порушення ритму в країнах Азії є ДКМП, ХСН, ІХС та похилий вік [25]. В Австралії основними ЧР є ХЗН, ЦД, АГ, ХСН, ІХС, чоловіча стать і старечий вік [4].

Наведені дані щодо поширеності ФП у тихоокеанському регіоні з уточненням особливостей статеві-вікової структури пацієнтів, ЧР виникнення захворювання та наявності супутньої патології пояснюють наявність великої кількості досліджень, проведених азійськими та австралійськими науковцями. Деякі отримані ними результати узгоджуються з даними, наведеними в публікаціях американських та західноєвропейських авторів, інші – значно відрізняються від них. З огляду на значну кількість пацієнтів з ФП у світі – 2,3–3,4 % [3] та Україні – 3,1 % (разом із тріпотінням передсердь (ТП), яке співвідноситься із ФП у середньому як 1:6) [1, 2], метою огляду літератури є ознайомлення вітчизняних лікарів з двома дослідженнями, проведеними групами японських науковців. Вони вивчали поширеність ФП серед значної кількості пацієнтів із визначенням статеві-вікових особливостей, наявності додаткових ЧР та зв'язок захворювання з іншими формами серцевої та супутньої патології. Представлена інформація може бути пізнавальною та корисною для українських кардіологів у їх нелегкій боротьбі з цим небезпечним захворюванням, яке не лише значно погіршує якість життя сотень тисяч наших співгромадян (зокрема спричиняючи серйозну інвалідизацію частини з них), а й щороку передчасно забирає життя у десятків тисяч.

Результати одного з важливих досліджень поширеності ФП в Японії надруковані у 2008 р. у «Circulation Journal». Автори під керівництвом доктора медицини Ясуюкі Ігучі провели аналіз 41 466 непрацюючих мешканців м. Курашики [11]. Вони обстежили та опитали дорослих японців (віком понад 40 років) на предмет наявності у них ФП та супутніх ЧР. Учасників розділили на групи ФП та не-ФП. Проведено порівняння їх демографічних та клінічних показників. Окремо аналізували ЧР, які могли бути пов'язані з ФП. Середній вік обстежених становив $(72,1 \pm 11,3)$ року. З них 13 963 (33,7 %) були чоловіками. Оціночна загальна поширеність ФП становила 1,6 %.

Японські науковці провели аналіз досліджуваної популяції за такими показниками, як наявність ФП, вік, стать, супутня патологія, гемодинамічні та антропометричні показники (табл. 1).

Спостерігалася чітка залежність частоти ФП у популяції від віку (рисунок). Серед осіб віком 40–59 років цю патологію діагностовано у 0,5 % чоловіків та 0,2 % жінок ($p = 0,153$), серед осіб віком 60–79 років – у 2,3 та 1,0 % відповідно ($p = 0,001$), серед осіб віком понад 80 років – у 3,5 і 2,5 % ($p = 0,007$). Отже, частота ФП була вищою у чоловіків віком понад 60 років, ніж у жінок аналогічного віку, а у молодших осіб статистично значущої різниці не виявлено.

Середній вік осіб з ФП становив ($76,6 \pm 8,5$) року, а осіб без ФП – ($71,4 \pm 10,5$) року. Поширеність ФП серед чоловіків була вдвічі вищою, ніж у жінок – 2,4 та 1,2 % ($p < 0,001$). При фізичному огляді між групами не виявлено суттєвої різниці за індексом маси тіла, а систолічний артеріальний тиск у групі ФП був нижчим, ніж у групі без ФП. Гіперхолестеринемія частіше спостерігалася в осіб без ФП (у 44 та 27 %, $p < 0,001$), але середній рівень глюкози натще у групі ФП перевищував аналогічний показник у групі без ФП ((113 ± 41) та (103 ± 31) мг/дл; $p = 0,001$). Порівняльний гендерний аналіз виявив, що жінки з ФП були старшими і частіше мали серцеву патологію, ХЗН та ЦД.

Японським дослідникам вдалося виявити незалежні предиктори наявності ФП залежно до вихідних даних обстежуваних. Цю патологію спостерігали значно частіше за наявності ЦД, серцевої патології та ХЗН в пацієнтів обох статей (табл. 2), водночас гіперхолестеринемія сильно корелювала з меншою частотою ФП.

Японське дослідження стало поштовхом до поглибленого вивчення проблеми поширеності ФП у країнах азійсько-тихоокеанського регіону. Воно було масштабне (понад 41 тис. учасників),

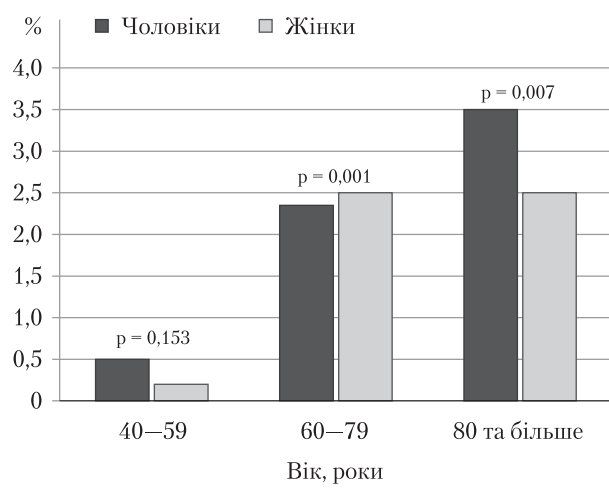


Рисунок. Поширеність фібриляції передсердь в японській популяції м. Курашики залежно від віку та статі [11]

Таблиця 1. Демографічні та клінічні особливості учасників дослідження [11]

Показник	Загальна когорта			Чоловіки			Жінки		
	ФП (n = 677)	Без ФП (n = 40 759)	p	ФП (n = 340)	Без ФП (n = 13 623)	p	ФП (n = 337)	Без ФП (n = 27 136)	p
Середній вік, роки	76,6 ± 8,5	71,4 ± 10,5	<0,001	75,7 ± 7,8	72,6 ± 8,9	<0,001	77,5 ± 9,1	70,1 ± 11,2	<0,001
Вік, роки									
40–59	14 (2 %)	5302 (13 %)		5 (2 %)	959 (7 %)		9 (3 %)	4,343 (16 %)	
60–79	415 (61 %)	26 829 (66 %)	<0,001	237 (69 %)	9 971 (73 %)	<0,001	178 (52 %)	16 838 (62 %)	<0,001
> 80	248 (37 %)	8 648 (21 %)		98 (29 %)	2 693 (20 %)		150 (45 %)	5, 955 (22 %)	
Артеріальна гіпертензія	272 (40 %)	14 403 (36 %)	0,009	128 (38 %)	4 921 (35 %)	0,569	144 (43 %)	9 482 (35 %)	0,003
Цукровий діабет	134 (20 %)	4 929 (12)	<0,001	78 (23 %)	2 175 (16 %)	<0,001	56 (17 %)	2 754 (10 %)	<0,001
Гіперхолестеринемія	181 (27 %)	18 078 (44 %)	<0,001	68 (20 %)	4 033 (30 %)	<0,001	113 (34 %)	14 045 (52 %)	<0,001
Тютюнокуріння	65 (10 %)	3 302 (8 %)	0,154	55 (16 %)	2 631 (19 %)	0,165	10 (3 %)	6 71 (3 %)	0,482
Серцева патологія	334 (49 %)	3 266 (8 %)	<0,001	170 (50 %)	1 311 (9 %)	<0,001	164 (49 %)	1 955 (7 %)	<0,001
Легенева патологія	33 (5 %)	1 178 (3 %)	0,004	20 (6 %)	574 (4 %)	0,134	13 (4 %)	604 (2 %)	0,06
Хронічні захворювання нирок	365 (54 %)	12 515 (31 %)	<0,001	172 (51 %)	4 633 (34 %)	<0,001	193 (57 %)	7 882 (29 %)	<0,001

Таблиця 2. Мультиваріантний логістичний регресійний аналіз чинників ризику фібриляції передсердь [11]

Показник	Загальна когорта		Чоловіки		Жінки	
	ВШ (95% ДІ)	р	ВШ (95% ДІ)	р	ВШ (95% ДІ)	р
Чоловіча стать	1,59 (1,34—1,85)	<0,001	—	—	—	—
Цукровий діабет	1,46 (1,20—1,78)	<0,001	1,50 (1,15—1,95)	0,003	1,40 (1,04—1,89)	0,027
Гіперхолестеринемія	0,54 (0,45—0,64)	<0,001	0,58 (0,44—0,76)	<0,001	0,52 (0,41—0,65)	<0,001
Серцева патологія	9,00 (7,65—10,6)	<0,001	8,58 (6,85—10,8)	<0,001	9,39 (7,43—11,9)	<0,001
Легенева патологія	1,76 (1,49—2,07)	<0,001	1,49 (1,19—1,87)	0,001	2,09 (1,65—2,65)	<0,001

Примітка. ВШ — відношення шансів; ДІ — довірчий інтервал.

дуже ретельно сплановане щодо аналізу вікових і гендерних відмінностей, а також супутньої патології та її можливого взаємозв'язку з виникненням ФП. Поширеність ФП серед дорослих мешканців м. Курашики становила 1,6%, що було значно нижче, ніж в аналогічному західному дослідженні [21]. Якщо серед японців обох статей віком 60–79 років ФП мала місце в 1,5% осіб [11], а серед осіб віком понад 80 років — у 2,8%, то за даними науковців з м. Бостон, відповідні показники становили 3,7 та 10,0% відповідно [21]. Заслугою японських авторів було наведення чітких доказів того, що ФП прогресує із віком (незалежно від етнічної приналежності) і тісно пов'язана не лише зі статтю, а й з наявністю супутньої серцевої патології та ХЗН. Однією з можливих причин нерівномірного гендерного поширення ФП у популяції вважають збільшення розміру лівого передсердя, що частіше спостерігається у чоловіків [19]. Японські науковці встановили не лише прямо пропорційну кореляцію між різними формами серцевої патології (ХСН, ІХС, ревматичні та дегенеративні ураження серцевих клапанів) та ймовірністю виникнення ФП, а й обернено пропорційну з гіперхолестеринемією. Можливим поясненням обернено пропорційного зв'язку між наявністю гіперхолестеринемії та нижчою частотою ФП може бути субклінічний або клінічний гіпертиреоз, який розглядають як

причину не лише ФП, а й набутої гіпохолестеринемії [18]. Також доведено несприятливий вплив на виникнення ФП у дорослих японців ЦД та ХЗН.

Друга наукова праця японських дослідників, котра ґрунтувалася на даних періодичних медичних оглядів населення країни у 2003 р. і охоплювала 630 138 осіб віком понад 40 років, була надрукована в «International Journal of Cardiology» у 2009 р. Колектив фахівців під керівництвом професора Хіруші Іноуе представив сумарні результати обстежень у 25 клініках (47% чоловіків; співробітники приватних компаній і представники місцевих органів влади — 34% осіб). Показники поширеності ФП визначалися з урахуванням віку та статі (табл. 3).

Частота ФП зростала з віком в осіб обох статей, досягаючи 4,4% серед чоловіків та 2,2% серед жінок у найстаршій групі (віком понад 80 років). Загальна поширеність ФП у чоловічій популяції утричі перевищувала аналогічний показник у жіночій (1,35 та 0,43%; $p < 0,0001$).

Дані щодо поширеності різних форм серцевої патології та наявності додаткових ЧР і шкідливих звичок наведено у табл. 4.

Повний набір даних був доступний для 60 038 чоловіків та 45 297 жінок.

Серед осіб обох статей у групах ФП значно частіше виявляли АГ, ЦД та серйозну серцеву

Таблиця 3. Кількість пацієнтів із фібриляцією передсердь залежно від віку і статі [14]

Вік, роки	Усі обстежені		ФП	
	Чоловіки	Жінки	Чоловіки	Жінки
40—49	88 156	80 432	211 (0,24%)	30 (0,04%)
50—59	96 901	97 070	760 (0,78%)	112 (0,12%)
60—69	57 998	86 156	1 126 (1,94%)	360 (0,42%)
70—79	41 770	58 296	1 436 (3,44%)	653 (1,12%)
Понад 80	10 427	12 932	462 (4,43%)	238 (2,19%)
Разом	295 252	334 886	3 995 (1,35%)	1 438 (0,43%)

Таблиця 4. Клінічні характеристики осіб з фібриляцією передсердь та без неї, % [14]

Чинник ризику	Чоловіки		Жінки	
	ФП	Без ФП	ФП	Без ФП
Артеріальна гіпертензія	42,4	24,2*	38,1	19,8*
Цукровий діабет	19,9	12,6*	10,4	5,0**
Гіперхолестеринемія	24,1	27,6*	15,2	24,2**
Серцева патологія	59,1	4,6*	54,8	4,4*
Тютюнокуріння	27,2	43,5*	2,1	5,2
Вживання алкоголю	76,5	70,5**	15,1	22,6

Примітка. Різниця щодо пацієнтів з фібриляцією передсердь статистично значуща: * $p < 0,00001$; ** $p < 0,05$.

Таблиця 5. Прогнозована кількість пацієнтів із фібриляцією передсердь в Японії [14]

Рік	Загальна популяція, млн	ФП (95% ДІ), тис.	Загальна поширеність, %
2005	126,87	716 (711—720)	0,56
2010	127,18	830 (824—835)	0,65
2020	122,74	974 (969—979)	0,79
2030	115,22	1049 (1044—1055)	0,91
2040	105,69	1051 (1045—1056)	0,99
2050	95,18	1034 (1029—1039)	1,09

Примітка. Дані отримано з Японського реєстру резидентів 2005 року. Прогнозовані дані розраховано із застосуванням середньо-варіантних величин прогнозування населення Японії Національного науково-дослідного інституту демографії і соціальної безпеки.

патологію (ІХС або захворювання серцевих клапанів). Однак у жінок з ФП рідше діагностували гіперхолестеринемію порівняно з особами без ФП (15,2 та 24,2%; $p < 0,05$), а чоловіки із групи ФП рідше були курцями (27,2 і 43,5%; $p < 0,00001$). Вживання алкоголю частіше відзначали чоловіки з ФП (76,5 та 70,5%; $p < 0,05$) (див. табл. 4).

Автори зробили спробу спрогнозувати кількість осіб з ФП у майбутньому (на період до 35—45 років) з урахуванням даних Національного науково-дослідного інституту демографії і соціальної безпеки (табл. 5).

Отримані дані демонструють зменшення кількості населення Японії (з майже 127 млн у 2005 р. до 95 млн. згідно з прогнозом на 2050 р.) та одночасне збільшення кількості пацієнтів із ФП у загальній популяції (з 716 тис. до 1 034 000). Орієнтовна сумарна частота ФП для осіб обох статей — 1,09% від усіх мешканців країни. Прогнози японських демографів виявилися песимістичнішими, ніж реальність: згідно з даними сучасного міжнародного інтернет-ресурсу, у 2020 р. населення Японії перевищило 126 456 000 осіб (Creative Commons, 2020), що на 3,7 млн більше, ніж прогнозували автори статті [14]. Однак загальна тенденція до зменшення народжуваності у більшості високорозвинених країн (до яких належить Японія) у поєднанні з низьким рівнем міграції узгоджується з несприятливим прогнозом щодо кількості населення країни.

Японські науковці спробували порівняти поширеність ФП залежно від віку та статі, установлену

Таблиця 6. Поширеність фібриляції передсердь у різних регіонах з урахуванням віку і статі за даними епідеміологічних оглядів [14]

Вік, роки	Wolf et al., 1991 (n = 5070)	Majeed et al., 2001 [20] (n = 1 400 000)		Go et al., 2001 [9] (n = 1 890 000)		Ohsawa et al., 2005 [23] (n = 23 713)		Inoue et al., 2009 [14] (n = 630 138)	
		Ч	Ж	Ч	Ж	Ч	Ж	Ч	Ж
35—39	—	0,3	0,2	—	—	—	—	—	—
40—44	0,1	—	—	—	—	0,3	0,1	0,2	0,04
45—49	—	0,7	0,4	—	—	—	—	—	—
50—54	0,5	—	—	—	—	—	—	—	—
55—59	—	1,8	1,1	0,9	0,4	0,7	0,4	0,8	0,1
60—64	—	1,8	—	1,7	1,0	1,3	0,9	1,9	0,4
65—69	—	4,6	3,3	3,0	1,7	—	—	—	—
70—74	—	—	—	5,0	3,4	—	—	—	—
75—79	4,8	9,1	7,2	7,3	5,0	3,8	2,2	3,4	1,1
Понад 80	8,8	10,6*	10,9*	10,6	8,0	—	—	4,4	2,2

Примітка. Вікові групи (10-річні) вивчали, починаючи із 40 років у дослідженнях Wolf та співавт., Ohsawa та співавт. і Inoue та співавт., із 35 років — у Majeed та співавт.; групували через 5-річні інтервали у дослідженні Go та співавт.

Ч — чоловіки; Ж — жінки.

* Особи віком понад 85 років.

дослідниками у різних регіонах (північно-східний штат США Массачусетс, Англія та Уельс, південно-західний штат США Каліфорнія, Японія). Отримані результати наведено у табл. 6. Порівняльний аналіз поширеності виявив майже однакову частоту ФП у вікових групах 40–44, 45–49, 50–54, 55–59 і 60–64 роки. Частота ФП серед американського та британського населення віком понад 65 років значно перевищує аналогіч-

ний показник японського населення, а відмінності між особами віком понад 75 років ще більші [14].

Таким чином, японські кардіологи зробили значний внесок у вивчення частоти ФП залежно від віку, статі та наявності супутньої патології, порівняли отримані дані з результатами американських та європейських науковців, а також спробували спрогнозувати рівень зростання ФП у найближчі 40 років.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження — С. Д. Бабляк, Ю. С. Рудик, Ю. О. Матвієнко; збір матеріалу — С. Д. Бабляк; обробка матеріалу, редактування тексту — С. Д. Бабляк, Ю. С. Рудик; статистичне опрацювання даних — Ю. С. Рудик, Ю. О. Матвієнко; написання тексту — С. Д. Бабляк, Ю. О. Матвієнко

Список літератури

1. Сичов О. С., Романова О. М. Фібриляція передсердь: стан проблеми в Україні та за кордоном // Укр. кардіол. журн. — 2007. — № 5. — С. 63–66.
2. Срібна О. В. Епідеміологічний аналіз поширеності фібриляції передсердь у міській неорганізованій популяції // Здоров'я України. — 2005. — № 5. — С. 16.
3. Ball J., Carrington M. J., McMurray J. V. et al. Atrial fibrillation: Profile and burden of an evolving epidemic in the 21st century // International Journal of Cardiology. — 2013. — Vol. 167. — P. 1807–1824.
4. Briffa T., Hung J., Knuiman M. et al. Trends in incidence and prevalence of hospitalization for atrial fibrillation and associated mortality in Western Australia, 1995–2010 // International Journal of Cardiology. — 2016. — Vol. 208. — P. 19–25.
5. Chao T. F., Gregory Y. H., Liu C. J. et al. Relationship of aging and incident comorbidities to stroke risk in patients with atrial fibrillation // Journal of the American College of Cardiology. — 2018. — Vol. 71. — P. 2.
6. Chiang C. E., Wang K. L., Lip G. J. et al. Stroke prevention in atrial fibrillation: An Asian perspective // Theme Issue Article. — 2014. — Vol. 111. — P. 789–797.
7. Diouf I., Magliano D. J., Carrington M. J. et al. Prevalence, incidence, risk factors and treatment of atrial fibrillation in Australia: The Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle (AusDiab) longitudinal, population cohort study // International Journal of Cardiology. — 2016. — Vol. 205. — P. 127–132.
8. Gallagher C., Elliott A., Wong C. X. et al. Integrated care in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis // Arrhythmias and sudden death original research article. — 2019. — Vol. 103. — P. 24.
9. Go A. S., Hylek E. M., Phillips K. A. et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults. National implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and risk factors in atrial fibrillation // Atria Study JAMA. — 2001. — Vol. 285. — P. 2370–2375.
10. Guo Y., Wang H., Tian Y. et al. Multiple risk factors and ischaemic stroke in the elderly Asian population with and without atrial fibrillation. An analysis of 425,600 Chinese individuals without prior stroke // Thromb. Haemost. — 2016. — Vol. 115. — P. 184–192.
11. Iguchi Y., Aoki J., Kimura K. et al. Prevalence of atrial fibrillation in community-dwelling Japanese aged 40 years or older in Japan: Analysis of 41,436 Non-Employee Residents in Kurashiki-City // Circulation Journal. — 2008. — Vol. 72. — P. 909–913. <https://doi.org/10.1253/circj.72.909>.
12. Ikemura N., Kohsaka S., Kimura T. et al. Assessment of sex differences in the initial symptom burden, applied treatment strategy, and quality of life in Japanese patients with atrial fibrillation // JAMA Network Open. — 2019. — P. 1158–1170.
13. Im S. L., Chua Y. L. et al. Surgery for atrial fibrillation // Ann. Acad. Med. Singapore. — 2004. — Vol. 33. — P. 432–436.
14. Inoue H., Origasa H., Fujiki A. et al. Prevalence of atrial fibrillation in the general population of Japan: An analysis based on periodic health examination // International Journal of Cardiology. — 2009. — Vol. 137. — P. 102–107. [10.1016/j.ijcard.2008.06.029](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2008.06.029).
15. Kim D., Yang P. S., Jang E. et al. 10-year nationwide trends of the incidence, prevalence, and adverse outcomes of non-valvular atrial fibrillation nationwide health insurance data covering the entire Korean population // American Heart Journal. — 2018. — Vol. 202. — P. 20–26.
16. Krittayaphong R., Winijkul A., Sritara P. et al. Risk profiles and pattern of antithrombotic use in patients with non-valvular atrial fibrillation in Thailand // A Multicenter Study. — 2018. — Vol. 18. — P. 174.
17. Laizzo P. A., Bencoscer M. A. Visualization of catheter ablation for atrial fibrillation: Impact of devices and anatomy // World Journal of Cardiology. — 2015. — Vol. 26. — P. 754–764.
18. Liberopoulos E. N., Barcas F., Moses E. et al. The CHADS2 and CHA2DS2-VASc scores predict atrial fibrillation in dyslipidemic individuals: Role of incorporating low high-density lipoprotein cholesterol levels // International Journal of Cardiology. — 2017. — Vol. 263. — P. 194–199.
19. Liu X. K., Jahangir A., Terzic A. et al. Age — and sex-related atrial electrophysiologic and structural changes // American Journal of Cardiology. — 2004. — Vol. 97. — P. 373–375.
20. Majeed A., Moser K., Carroll K. et al. Trends in the prevalence and management of atrial fibrillation in general practice in England and Wales, 1994–1998 // Analysis of data from the general practice research database. — 2001. — Vol. 86. — P. 284.
21. Manning W. J., Silverman D. I., Waksmonski C. A. et al. Prevalence of residual left atrial thrombi among patients with acute thromboembolism and newly recognized atrial fibrillation // Archives of internal medicine. — 1995. — Vol. 155. — P. 2193–2198.
22. Ogawa H., An Y., Ikeda S. et al. Progression from paroxysmal to sustained atrial fibrillation is associated with increased adverse events // Stroke. — 2018. — Vol. 49. — P. 2301–2308.
23. Ohsawa M., Okayama A., Sakata K. et al. Rapid increase in estimated number of persons with atrial fibrillation in Japan: an analysis from national surveys on cardiovascular diseases in 1980, 1990 and 2000 // International Journal of Epidemiology. — 2005. — Vol. 15. — P. 194–196.
24. Staerk L., Gregory Y. H., Lamberts M. et al. Ischaemic and haemorrhagic stroke associated with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin use in patients with atrial fibrillation: a nationwide cohort study // European Heart Journal. — 2017. — Vol. 38. — P. 907–915.
25. Wong C. X., Brown A., Tse H. F. et al. Epidemiology of atrial fibrillation: The Australian and Asia-Pacific perspective // Heart Lung Circulation Journal. — 2017. — Vol. 26. — P. 870–879.
26. Worldwide Epidemiology of Atrial Fibrillation // A Global Burden of Disease 2010 Study. — 2014., <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005119>.

С. Д. Бабляк¹, Ю. С. Рудык², Ю. А. Матвиенко¹

¹ Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

² ГУ «Национальный институт терапии имени Л. Т. Малой НАМН Украины», Харьков

Распространенность фибрилляции предсердий у лиц после 40 лет: тихоокеанские вызовы и японские прогнозы

Фибрилляция предсердий (ФП) — самое распространенное после экстрасистолии нарушение сердечного ритма, которое уменьшает продолжительность и ухудшает качество жизни. Целью нашего обзора литературы является ознакомление отечественных врачей с двумя исследованиями, проведенными группами японских ученых. Они изучали распространенность ФП, включали значительное количество пациентов с определением их половозрастных особенностей, исследовали наличие дополнительных факторов риска, а также связь этого заболевания с другими формами сердечной и сопутствующей патологии. В частности, группа исследователей под руководством доктора медицины Ясуюки Игучи осуществила углубленное обследование 41 466 неработающих жителей г. Курашики старше 40 лет на предмет наличия в них ФП и сопутствующих факторов риска. Установлено, что распространенность ФП среди мужчин была вдвое выше, чем среди женщин — 2,4 и 1,2% соответственно ($p < 0,001$). Ученые заметили, что систолическое артериальное давление в группе женщин с данной патологией было ниже, чем аналогичный показатель в группе без ФП ($p < 0,01$). Также гиперхолестеринемия реже диагностировалась в группе пациентов с ФП ($p < 0,001$). ФП наблюдали чаще у пациентов обоих полов с сахарным диабетом, сердечной патологией, или хроническими заболеваниями почек, чем у пациентов без данных заболеваний ($p < 0,001$).

Другая представленная научная работа японских ученых под руководством доктора медицины Хируши Иноуэ охватила еще больший массив обследованных пациентов (630 138 человек старше 40 лет, которые проходили обследование в 25 клиниках и были преимущественно сотрудниками частных компаний или представителями местных органов власти). Авторы стремились не только определить распространенность ФП с учетом возраста и пола, но и выявить различия между наличием отдельных факторов риска и вредных привычек у лиц обоего пола. Представленная информация может быть полезной для украинских кардиологов в их нелегкой борьбе с этим грозным заболеванием, которое ежегодно преждевременно отнимает жизни или серьезно инвалидизирует десятки тысяч наших сограждан.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, демографические особенности, японские исследования.

S. D. Bablyak¹, I. S. Rudyk², Yu. O. Matvienko¹

¹ Danylo Halytsky Lviv National Medical University

² SI «L. T. Mala National Therapy Institute of NAMS of Ukraine», Kharkiv

Prevalence of atrial fibrillation after 40 years old: Pacific challenges and Japanese prognosis

Atrial fibrillation (AF) is the most common cardiac arrhythmia after extrasystole, which reduces the duration and impairs the quality of life. The purpose of our literature review was to get Ukrainian physicians acquainted with two studies conducted by groups of Japanese scientists. They were purposed on the investigation of AF prevalence, included a significant number of patients to determine gender- and age-associated peculiarities, explored the presence of additional risk factors and the relationship of this disease with other types of cardiac disorders and comorbidities. In particular, the group of investigates, headed by Yasuko Iguchi, MD, performed in-depth investigation of 41 466 unemployed habitants of Kurashiki city, aged over 40 years, to establish AF presence and prevalence of concomitant risk factors. It has been established that in men AF prevalence was twice as high than in women: 2.4 vs 1.2%, respectively ($p < 0.001$). The researches noticed that systolic blood pressure in the group of women with AF was lower than this index in the group without AF ($p < 0.01$). Moreover, hypercholesterolemia in the group of AF patients was diagnosed more rare than without AF ($p < 0.001$). In patients of both genders with diabetes mellitus, cardiac pathology or chronic kidney disease, AF was observed more often than in patients without these diseases ($p < 0.001$).

Another presented scientific research under the guidance of Hiroshi Inoue, MD, covered an even larger array of examined patients (630 138 subjects aged over 40 years, who were investigated in 25 clinics and were mostly employees of private companies or local authorities). The authors purposed not only to determine the AF prevalence with account of age and gender, but also to reveal the differences between the presence of certain risk factors and bad habits in people of both genders. The outlined information may be useful for the Ukrainian cardiologists in their hard work to struggle this grave disease that prematurely kills or seriously injures tens of thousands of our fellow citizens every year.

Key words: atrial fibrillation, demographic peculiarities, Japanese studies.

Cardiovascular risk factors in patients with NAFLD and its relationship with the gut microbiota

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is one of the leading causes of chronic liver disease, with an increase in the incidence of worldwide and in Ukraine in particular. Recent epidemiological models predict a progressive increase in the total number of NAFLD cases and its nosologies: non-alcoholic steatosis (NAS) and steatohepatitis (NASH). The relevance of NAFLD is caused not only by adverse epidemiological trends but also by socioeconomic consequences: an increase in the risk of overall mortality and mortality due to cardiovascular disease (CVD). It is well established that NAFLD is associated with an increase in the prevalence of traditional CVD risk factors, such as type 2 diabetes and obesity, but fatty liver is a predictor of cardiovascular events, regardless of its relationship with traditional risk factors.

The mechanisms by which NAFLD increases the risk of CVD are complex and at the same time include a variety of multilevel functional and structural pathways. However, the pathogenetic links of atherogenesis associated with the development of fatty liver remain undetermined. Given the pathogenesis of NAFLD, they potentially include genetic factors, adipose tissue dysfunction, microcirculatory and endothelial dysfunction, as well as microbiological features. The latter plays a significant role in the pathophysiological processes that contribute to the development of cardiovascular pathology in patients with NAFLD, and which theoretically have common links with the pathophysiological changes observed in the formation of fatty liver. Prospective directions in the research are further clarification of the pathophysiological role of the intestinal microbiota in the development of both fatty liver and CF factors, the refinement of complex interactions of the microbiota, metabolic and immune cascades, and the possibility of their correction by means of medicines and medicines, non-drug measures, which is still an open question.

Key words:

non-alcoholic fatty liver disease, cardiovascular risk factors, gut microbiota.

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is one of the main causes of chronic liver disease, with an increase in the incidence both worldwide and in Ukraine in particular [22, 32, 76]. According to the European Association for the Study of the Liver, NAFLD is observed in every 1 in 4 persons in the European Union [18]. However, even within one region (Italy), epidemiological data on the prevalence of NAFLD are quite diverse and range from 4 [3.20; 4.93] % to 49.62 [40.84; 58.42] %, which can potentially be explained by the peculiarities of methodological approaches, i.e. a set of diagnostic measures involved in the study [32, 59].

Epidemiological data show that in France, approximately 14 million people suffer from NAFLD [32, 59]. The prognosis of the epidemiological situation implies a probability of prevalence of decompensated liver cirrhosis by 164 %, an increase in the mortality rate due to liver diseases by 182 %, and the occurrence of hepatocellular carcinoma by 125 % [32].

Statistics from the United States show that although the highest increase in NAFLD incidence was observed in 2008, when 4.17 million new cases were detected, the number of new cases decreased annually, but steadily reached 3.62 million annually [22]. Thus, the total number of NAFLD sufferers is on



O. G. Kurinna

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

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Курінна Олена Григорівна

к. мед. н., наук. співр. відділу вивчення захворювань органів травлення та їх коморбідності з неінфекційними захворюваннями
61039, м. Харків,
просп. Любові Малої, 2а
E-mail: olena_kurinna@yahoo.com

Стаття надійшла до редакції
6 квітня 2020 р.

increase: whereas in 2015 there were 83.1 million cases, with a prevalence of 30.0% among people aged 15 and 25.8% – among all age groups, the year 2030 will see an expected increase of NAFLD cases by 21% in 2030, which constitutes 100.9 million patients with incidence rates of 33.5% and 28.4% among people aged 15 and over, respectively [22].

Considering the overall increase in NAFLD cases, one can also expect an increased incidence of its nosological subunits, i.e. nonalcoholic steatosis (NAS) and steatohepatitis (NASH), to reach 73.9 million and 27.0 million patients in 2030, respectively [22].

The median age in the NAFLD population in 2015 was 50 years, which is expected to reach 55 years in 2030. The gender distribution from 2015 to 2030 will remain at 1.2 male patients per one female patient [22].

The all Ukrainian cross-sectional observational study PRELID 2 indicated 62.72% of NAS, 30.30% NASH cases and 0.88% NAFLD liver cirrhosis cases [62]. In the presence of metabolic syndrome, NAFLD was diagnosed in 76.07% of cases. Gender distribution generally maintains a trend found in Europe and the USA with NAFLD diagnosed in 71.63% of males compared with 71.22% of females.

The relevance of in-depths NAFLD research is necessitated not only by adverse epidemiological trends, but also by socio-economic consequences as NAFLD increases the risk of overall mortality and mortality due to cardiovascular disease. In the Danish study, with an allowance for gender, diabetes and cirrhosis, standardized rates of NAFLD-related mortality were calculated at 2.3 (95% CI 2.1–2.6) for all causes, 19.7 (95% CI 15.3–25.0) – for hepatobiliary pathology, and 2.1 (95% CI 1.8–2.5) – for CVD [29]. The 15 years duration Cremona study (Italy) among over 2000 middle-aged people showed that the steatosis degree was significantly correlated with higher mortality from hepatic complications [11]. In the SHIP study, all-cause mortality ratios for CVD in male patients with steatosis diagnosed with ultrasound and elevations in gamma glutamyl transpeptidase were 1.98 (95% CI 1.21–3.27) and 2.41 (95% CI 1.05–5.55), respectively [27]. In another Swedish study, the odds ratio for mortality was calculated at 1.69 (95% CI 1.24–2.25) for NAFLD compared with the general population, even after excluding cirrhosis patients. The most common causes of death included cardiovascular disease, malignant tumors and liver diseases [61].

Furthermore, NAFLD and severe fibrosis are independent and essential risk factors for CVD, the leading cause of death in patients in this category. [43, 66] A higher severity of fatty liver condition is associated with an increased risk of overall cardiovascular morbidity and a number of fatal CV events. Epidemiological and clinical studies provide

sufficient evidence for the key role of NAFLD in the development of CVD, such as left ventricular dysfunction, coronary artery disease, impaired cardiac conduction and ischemic stroke, suggesting that its contribution may be independent from traditional cardiovascular risk (CVR) factors [5, 39, 66].

The potential role of NAFLD as one of determinant of CVD has long been under discussion, with only recent evidence suggesting a link between these conditions. It is now known that NAFLD is associated with an increase in the prevalence of traditional CVR factors, such as type 2 diabetes and obesity, [77] with fatty liver being a predictor of cardiovascular events, regardless of its relevance to traditional risk factors. A meta-analysis of observational and retrospective studies, involving a total of 34,043 adults, determined that patients with NAFLD had an increased risk of both fatal and non-fatal cardiovascular events compared with patients without NAFLD (odds ratio (OR) 1.64; 95% CI 1.26–2.13). Moreover, in patients with more severe stages of the disease there was a further increase in the risk of CVD (OR 2.58; 95% CI 1.78–3.75) [68]. Histopathologically-confirmed NAFLD patients showed a significant correlation between the severity of NAFLD histological features and an increased risk of cardiovascular mortality. In particular, mortality was observed in patients with stage 3–4 fibrosis on the METAVIR scale, regardless of NAFLD activity (risk ratio (RR) 3.3, CI 2.27–4.76; $p < 0.001$) [19].

Despite these data, NAFLD is sometimes considered by both GPs and specialists to be of good benign course, and in the absence of a generalized evidence-based strategy for providing medical care to this category of patients certain trends remain unchanged.

Thus, the purpose of this review is to identify the pathophysiological processes that link NAFLD and cardiovascular risks, and to specify the role of gut microbiota in increasing the risk of CVD and to suggest some correctional mechanisms.

Pathophysiological aspects

The pathophysiological basis of NAFLD is an excessive fat accumulation in hepatocytes, which can not be explained through alcohol consumption or other factors [45]. Most common risk factors include insulin resistance (IR) and metabolic risk factors (obesity or metabolic syndrome). High-calorie nutrition, excess consumption of saturated fats, refined carbohydrates, sugary drinks, fructose-enriched foods, a sedentary lifestyle and genetic predisposition are the main pathogenetic contributors to NAFLD.

The mechanisms by which NAFLD increases the risk of CVD are complex and include a variety of multilevel functional and structural pathways. Insulin resistance has been recognized as a major

factor in NAFLD pathogenesis; however, the pathogenetic links of atherogenesis associated with the development of fatty liver remain undetermined. Given the pathogenesis of NAFLD, they potentially include genetic factors, adipose tissue dysfunction, microcirculatory disorders, endothelial dysfunction and microbiological features.

Genetic factors

Genome wide association studies (GWAS) enabled identification of links between genetic factors and the course of the disease and/or prediction a response to treatment [21]. Due to certain limitation, the GWAS results are difficult to interpret; these include cause-and-effect determination, the need for very large population samples, and the uncertainty in interpreting continuity when investigating complex poly-genic conditions such as NAFLD [65]. In particular, GWAS design in NAFLD involved a variety of endpoints, including histological findings, visualization tools for assessing liver fat content, hepatic transaminase activity in serum, and the presence of hepatocellular carcinoma. One study revealed more than 163 genetic loci associated with CVD, [20] and a significantly smaller number – with NAFLD, [21] which results in minimum overlap between these gene groups. However, the results of both GWAS and candidate gene studies, as well as meta-analyses of GWAS and other retrospective studies, enabled identification of polymorphic markers and their association with NAFLD (Table) [13].

CVD is a general term that includes coronary artery disease (CAD), cerebrovascular disorders and peripheral arterial disease, which are largely caused by atherosclerosis [63]. While endpoints such as fatal or nonfatal myocardial infarction or stroke may be more clinically relevant, studies may use surrogate CVD markers, including an intima-media thickness, carotid plaques, and a coronary artery calcification [51].

A meta-analysis of 48 GWAS, which included 60.801 CVD patients, identified a small but

statistically significant protective effect of the PNPLA3 I148M polymorphic marker (HR: 0.92; 95 % CI 0.87–0.97; $p = 0.002$) against CVD, [60] which could potentially be due to a decrease in circulating triglycerides [67]. In addition, a protective relationship was determined for this polymorphic marker for coronary stenosis > 75 % in patients undergoing coronary angiography [56]. However, another study found that the risk of CAD increases with an increased hepatic fat content, for which PNPLA3 I148M is a risk factor, but no association with CAD was identified (OR for M allele = 0.98; 95 % CI 0.95–1.02; $p = 0.79$) [33]. The PNPLA3 I148M polymorphic marker, on the other hand, was found a statistically significant association with the premature development of CAD in patients with type 2 diabetes mellitus (OR 1.20; 95 % CI 1.01–1.42; $p = 0.042$) [55]. The PNPLA3 I148M homozygotes displayed an increased risk of thickening of the carotid complex intima media (CIM) (OR 2.94; 95 % CI 1.12–7.70; $p = 0.02$) [52].

The variant TM6SF2 E167K, a risk factor for steatosis, fibrosis, and HCC, was associated with a decrease in CVR due to a decreased concentration of total cholesterol, LDL and serum triglycerides [53]. A further meta-analysis of 48 GWAS, which included 60 801 CVD cases, confirmed that TM6SF2 E167K carriers had a slight decrease in CVR (OR 0.95; 95 % CI 0.92–0.98; $p = 0.005$) [60] and a reduced risk of clinical manifestations of carotid stenosis (OR:0.49; 95 % CI 0.25–0.94) [17]. In addition, this polymorphic marker has been associated with an increase in serum ALT and a decreased risk of CAD, which may be explained by a decrease in triglyceride levels [75].

In turn, the polymorphic marker PEMT rs12936587 was associated with an increased predisposition to CAD (OR 1.07; 95 % CI 1.05–1.09; $p = 4.45 \cdot 10^{-10}$) [58]. However, this relation with cardiovascular events and atherosclerosis has not been confirmed [40]. The TRIB1 polymorphic markers rs2954021 and rs231150 were associated with an increased risk of CAD

Table. Genetic variants and its association with non-alcoholic steatosis/steatohepatitis

Genetic variants	Clinical course
PNPLA I148M	Increased liver fat, risk of steatosis, fibrosis and HCC
TM6SF2 E167K	Increased Triglyceride Content in the Liver, ALT, and Increased Risk of Liver Fibrosis
MBOAT7 rs614738	Increased liver triglyceride content, risk of steatosis, liver fibrosis and HCC
GCKR rs780094	Increased steatosis and liver fibrosis
NCAN P92S	Increased risk of liver steatosis, lobular inflammation and fibrosis
PPP1R3B rs4240624	Increased risk of liver steatosis
PPP1R3B rs6175625	Predictors of NAFLD according to ultrasound
TRIB1 rs2954021	Associated with elevated ALT and increased risk of NAFLD according to histological or ultrasound examination
ERLIN1-CHUK-CWF19L1	Increased risk of NAFLD according to CT and ALT

(rs2954021 OR for the allele A against T: 1.36; 95 % CI 1.14–1.63; $p < 0.001$, [16, 72]; rs231150 OR for allele A against T: 1.36; 95 % CI 1.14–1.63; $p < 0.0015$, [79]). However, in the latter study, control group did not meet the reciprocal requirements: patients with CAD and stroke had higher BMI, systolic blood pressure, pulse pressure, triglycerides, a lower prevalence of alcohol consumption, and ApoA1:ApoB.

However, more importantly, the clustering of 12 genetic variants associated with NAFLD by weighted fixed effects modeling revealed no association with CAD or MI (OR 1.00; 95 % CI 0.99–1.01, $p = 0.93$) [9]. The narrowing of search to the four most validated genes (PNPLA3, TM6SF2, GCKR, and MBOAT7) also identified a lack of association (OR 0.99; 95 % CI 0.98–1.00) [9].

Adipose tissue dysfunction and dyslipidemia

Given the close relation between metabolic diseases, such as metabolic syndrome and obesity, and the build-up of NAFLD, excess adipose tissue development and dysfunction are probably the most relevant linking pathogenic link.

Visceral adipose tissue (VAT) is a hormone-active endocrine site with specific biochemical and biological characteristics. It secretes proinflammatory cytokines, adipokines, and hormones that affect several normal and pathological processes, including inflammation and IR [28]. The increased amount of VAT deposition known as visceral obesity is also known to be associated with several pathologies and risk factors, such as metabolic syndrome and CVDs [28].

Recent studies demonstrated an independent relation between an increased fat content in the liver with VAT [28] and an increased risk of CVD due to calcifications in atherosclerotic plaques [38]. Moreover, central obesity is independently associated with an increase in cardiovascular morbidity and mortality [28]. An independent relation between the number of VAT and several known factors of CVD was identified: impaired glucose tolerance, IR and dyslipidemia [28].

Ectopic deposition of fat in the heart in terms of epicardial (EF) or pericardial fat (PF) is associated with several factors of CVD, including visceral fat, IR, and MS components, which increases the risk of CAD [74]. In addition, an independent relation between NAFLD and ectopic fat deposition has been studied [10]. Pericardial fat was found to be an independent prognostic factor in individuals without clinical manifestations of CVD with major adverse cardiovascular events, even after correction for the index of coronary artery calcifications, the Framingham scale index [28] and BMI.

An abnormal development of adipose tissue leads to adipocyte dysfunction with increased

cytokine (interleukin-6, tumor necrosis factor α) and C-reactive protein synthesis. A chronic inflammation may be associated not only with the development of insulin resistance but also with that of cardiovascular disease [41].

An increased lipogenesis due to excess fat deposition is a cause of high serum concentrations of free fat acids (FFA), excess in low-density lipoprotein synthesis (LDL), and further disorders of lipid metabolism, which can lead to significant atherogenic dyslipidemia. Dyslipidemia in patients with NAFLD is characterized by a more atherogenic potential, with a higher serum level of small dense LDL, hypertriglyceridemia against the background of decreased high-density lipids (HDL). Furthermore, established was a relation between lipid metabolism parameters and histological activity in NAFLD patients [2].

Disorders of microcirculation and inflammation

Open sources describe several basic mechanisms thought which NAFLD increases the risk of CVD [40]. One of the early stages of atherogenesis is endothelial dysfunction. Increased levels of asymmetric dimethyl arginine, which is an endogenous antagonist of nitric oxide synthase, is commonly observed in patients with NAFLD [24]. Whereas, increased levels of serum homocysteine are often seen as a result of NAFLD, primarily due to abnormality in the methionine metabolism, [50] hyperhomocysteinemia is associated with an increased intrahepatic vascular resistance, which impairs the nitric oxide synthesis. Furthermore, increased levels of homocysteine cause oxidative stress with a consequent platelet activation. Finally, circulating markers of a systemic inflammation (interleukin 6, highly sensitive C-reactive protein, interleukin 1 β , tumor necrosis factor (TNF)- α , chemokine [motif CC] ligand 3, soluble intracellular adhesion molecule 1 and macrophage phenotype 1/2 ratio (ratio M1/M2) are often increased in NAFLD patients [24]. Obesity plays a direct role in the imbalance of M1/M2 Kupffer cells and the secretion of proinflammatory cytokines [36]. The systemic inflammation increases endothelial dysfunction, alters the vascular tone and enhances vascular plaque build-up. These mechanisms are underpinned by clinical findings in a study of patients with NAFLD, which found a significantly reduced vasodilation mediated flow compared with control subjects reciprocal by age and gender [12].

Intestinal microbiota

The gut microbiota is an «invisible organ» that is essential for maintaining human health [80]. Its main constituents are *Firmicutes*, *Proteobacteria*, and *Bacteroidetes*, which account for 95 % of the content, while *Fusobacteria*, *Actinobacteria*, *Tenericutes*,

Verrucomicrobia, *Synergistetes*, and *Cyanobacteria* account for 0.1 % -5 % of the intestinal bacteriological diversity in healthy humans. The gut microbiota perform various functions in the gut [80]: in addition to food metabolism and nutrient synthesis, microbiota are involved in the functioning of the immune, musculoskeletal and nervous systems [26, 34, 37], carcinogenesis [34], provide resistance to colonization by pathogenic microorganisms [34], affect the epithelial recovery [6], and, most importantly, modulate drug metabolism [80], regulate adipose tissue [73] and processes of atherogenesis [7].

Changes in the composition of the intestinal microbiota are observed in numerous diseases and, in particular in NAFLD [57] and cardiovascular pathology [31]. They are known to trigger off pathological processes common to the latter two diseases, or intermediate their pathophysiological link.

The gut microbiota exert an effect on host metabolism and the risk of CVD through direct mechanisms and indirectly [30].

Direct mechanisms include the synthesis of microbial products such as uremic toxins, bile acids, trimethylamine N-oxide (TMAO), short-chain fatty acids (SCFA), lipopolysaccharides (LPS), nitric oxide, vitamin K, vitamin B complexes, and neutrophils activity in intestine [30]. Through direct mechanisms, the intestinal microbiota influence cholesterol metabolism via the synthesis of bile acids, coprostanol, SCFA and TMAO [30]. Indirect mechanisms leading to the development of CVD include immune pathways.

Bile acids are the main products of the liver cholesterol metabolism involved in the absorption of fats, nutrients, lipophilic vitamins, [23] as well as in the lipid regulation, glucose and energy metabolism [8]. The gut microbiota regulate the deconjugation of primary bile acids with the consequent synthesis of secondary bile acids, including deoxycholic, lithocholic and ursodeoxycholic acids [30]. Bile acids act as nuclear signal molecules activating a farnesoid X receptor (FXR) and a G protein coupled bile acid receptor 1 (GPBAR-1) [23]. An imbalance in bile acid composition leads to an increase in serum cholesterol [30]. The ratio of primary and secondary bile acids is important for the regulation of hypercholesterolemia and the risk of CVD [30]. In particular, in patients with heart failure, there is a noticeable decrease in primary bile acids against the background of an increase in secondary bile acids [46]. Bile acids affect the heart rate by modulating channel conduction and calcium dynamics in sinoatrial and ventricular cardiomyocytes and changes in the vascular tone [46]. By modulating the ratio of bile acids, the intestinal microbiota can bring about a decrease in secondary bile acids, which in turn can lead to an increased concentration of primary bile

acids, such as chenodeoxycholic acid, activation of FXR, inhibition of bile acid synthesis, and as a result, increased fat content and CVR [30].

Another mechanism in cholesterol metabolism is the transformation of adsorbed cholesterol into coprostanol, a reduced unabsorbed sterol – an ability of some bacterial strains in the gut microbial community [30]. An increased coprostanol content leads to a decrease in host serum cholesterol and a decrease in the ratio of coprostanol to cholesterol in faeces [30]. However, the data for species with a similar capacity are scarce [30]. Currently, a similar property has been identified in *Eubacterium* (*E. coprostanoligenes*) and *Bacteroides* (*Bacteroides* sp. strain D8) [30]. Experimental models demonstrated that oral administration of *E. coprostanoligenes* to rabbits with a diet-induced hypercholesterolemia led to a decrease in cholesterol concentration [30].

Another metabolite through which secretion of the gut microbiota can affect lipid metabolism is SCFA, i.e. substances that are the product of fermentation of complex carbohydrates (acetate, propionate and butyrate), [30] and which affect certain processes in the host organism such as signaling pathways by the host-microorganism interaction, energy utilization, and intestinal pH control, with subsequent effects on intestinal microbiota composition and intestinal motility [30]. Microorganisms belonging to the *Bacteroidetes* phylotype contribute to the synthesis of acetate and butyrate, whereas *Firmicutes* only release butyrate [44]. SCFA lead to a decreased level of lipids by blocking their synthesis and/or redirecting them to the liver, i.e. potentially implementing protective functions against the risk of CVD [15].

Another metabolite that may have an intestinal microbiota in increasing CVR is TMAO, which is a product of metabolism that includes choline, betaine, phosphatidylcholine, lecithin and L-carnitine, coming from various resources, such as red meat, eggs, chickpeas, soybeans and others [78]. The intestinal microbiota can modulate the synthesis of TMAO through via an intermediate molecule of trimethylamine, which is transported to hepatocytes and metabolized with the formation of TMAO [78]. Other biological mechanisms can involve reverse cholesterol transport, hepatic cholesterol and sterol metabolism, intestinal lipid transport, bile acid composition and pool size as well as glucose and insulin metabolism, and energy homeostasis [25]. TMAO is associated with C-reactive protein synthesis and endothelial dysfunction in the event of an increased intestinal permeability and endotoxemia [1]. In addition, it can lead to calcium release and platelet hyperreactivity – factors that affect the development of CVD. The ability to produce TMAO is established in *Firmicutes* (*Anaerococcus*, *Clostridium*, *Desulfitobacterium*,

Enterococcus, *Streptococcus*), *Proteobacteria* (*Dseulfovibrio*, *Enterobacter*, *Escherichia*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Actinobacter*, *Citrobacter*), *Anaerococcus hydrogenalis*, *Clostridium asparagiforme*, *C. hathawayi*, *C. sporogenes*, *Escherichia fergusonii*, *Proteus penneri*, *Providencia rettgeri*, and *Edwardsiella tarda*, *Akkermansia*, *Sporobacter*, *Prevotella* and *Ruminococcus gnavus*, which are associated with the development of CAD [30].

The gut microbiota can influence the risk of CVD, in particular atherosclerosis, also indirectly through the modification of immune processes [30]. Atherosclerosis is a chronic disease whose pathogenetic links include inflammatory reactions with involvement of macrophages and innate immunity [70]. Oxidized LDLs can exert proatherogenic and proinflammatory properties by activating endothelial cells, macrophages, and T-cells [70]. Macrophages absorb oxidized LDLs and promote the synthesis of proinflammatory cytokines, such as TNF α , interleukin 1- β (IL-1 β), IL-6, IL-18, IL-37, and the formation of foamy cells that are factors in the development of CAD [14]. T-cell activation induces a cascade of proinflammatory cytokines IL-2, IL-12, and interferon-gamma (IFN- γ), which are associated with increased arterial stiffness [47]. Together, the activation of macrophages, T-cells and foam cells leads to the formation of fatty strips in vessels, which is a pathophysiological basis for the development of CAD [48].

A low gene count (LGC) of the gut microbiota is associated with an increased leukocyte count, a known risk factor for CVD [35]. Patients with LGC develop multiple metabolic disorders, dyslipoproteinemia, and inflammatory changes associated with the development of CVD [71]. Microorganisms affect the expression of pattern recognition receptors (PRRs), including Toll-like receptors (TLRs) and NOD/CARD [30]. *Prevotella*, through activation of TLR2, activates the intensity of inflammation and the immune response mediated by T-helper 17 cells [71]. *Clostridium* bacteria (cluster IV) are associated with an increased Treg cell number and an enhanced synthesis of anti-inflammatory molecules [4]. One result of intestinal permeability is the translocation of the components of the intestinal microbiota, in particular pathogen molecular fragments, including lipopolysaccharides (LPS), to the systemic circulation, which leads to an activation of the inflammatory cascade [30].

The gut microbiota also affect the immune responses through metabolites [30]. SCFA exert anti-inflammatory effects through activation of GPR41, GPR43, and GPR102A receptors [54], induction of Treg cells and modulation of the FOXP3

transcription factor [3]. Furthermore, microbiota enhance the secretion of the anti-inflammatory gut peptides such as glucagon-like peptide 1 (GLP-1) [69]. Conversely, SCFA modify the composition of the intestinal microbiota, altering its balance, and resulting in the induction of inflammation through the activation of TLR4 receptors [49]. TMAO can activate TXNIP-NLRP3 inflammasomes with subsequent expression of inflammatory markers, such as TNF- α , IL-6, IL-18, and IL-1 β , which provoke an induction of atherosclerotic plaque formation in the artery with foamy cells [64]. Other pathophysiological mechanisms mediated by TMAO include PKC/NF- κ B activation, enhancement of VCAM-1 expression, and monocyte adhesion [42].

In contrast, bile acids, both primary and secondary, suppress NF- κ B-dependent transcription of proinflammatory cytokines through FXR and TGR5 receptors, whose activation prevents the development of LPS-induced inflammation and atherogenesis [71]. IL-10 contributes to the reduction in serum cholesterol concentration and atherosclerotic plaques through modulation of reverse cholesterol transport, and by induction of phagocytosis in hepatic Kupffer cells [30].

Thus, the gut microbiota play a significant role in the pathophysiological processes that contribute to the development of cardiovascular pathology in patients with NAFLD. Prospective directions in the research lie in the further clarification of the pathophysiological role of the intestinal microbiota in the development of both fatty liver and CVR factors, the specification of complex interactions of the microbiota, metabolic and immune cascades, and the possibility of their correction by means of medications and non-drug measures.

Conclusions

Given the epidemiological statistics, NAFLD is one of the most common liver diseases, leading to significant social and economic consequences. The key cause of mortality in patients with NAFLD is cardiovascular disease. NAFLD is an independent risk trigger for CVD and is associated with the formation of factors contributing to the increase in CVR, which include both modifiable and non-modifiable factors. The gut microbiota play a pivotal role in the initiation and maintenance of metabolic and proinflammatory changes associated with an increase in CVR, both through direct and indirect mechanisms. The purpose of further research is to consider the intestinal microbiota as a target for treatment, using both medication and non-drug measures, in particular probiotics, with the view to reducing CVR factors [66].

Conflicts of interest: none.

The list of references can be found on the journal's website.

О. Г. Курінна

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

Фактори кардіоваскулярного ризику у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки та їхній зв'язок з мікробіотою кишечника

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) — одна з основних причин хронічних захворювань печінки, зростання частоти яких спостерігається у світі та зокрема в Україні. Останні епідеміологічні моделі прогнозують прогресивне зростання загальної кількості випадків НАЖХП та її нозологічних одиниць: неалкогольного стеатозу і стеатогепатиту. Актуальність проблеми НАЖХП зумовлена не лише несприятливими епідеміологічними тенденціями, а й соціально-економічними наслідками: підвищенням ризику загальної смертності та смертності, спричиненої серцево-судинними захворюваннями. Встановлено, що НАЖХП асоційована зі збільшенням поширеності традиційних чинників ризику серцево-судинних захворювань, зокрема цукрового діабету 2 типу та ожиріння, але жирова дистрофія печінки є предиктором кардіоваскулярних подій незалежно від її взаємозв'язку з традиційними чинниками ризику.

Механізми, за допомогою яких НАЖХП підвищує ризик розвитку серцево-судинних захворювань, комплексні із залученням різноманітних багаторівневих функціональних і структурних шляхів. Однак патогенетичні ланки атерогенезу, асоційовані з розвитком жирової дистрофії печінки, остаточно не встановлено. З огляду на ланки патогенезу НАЖХП, до них, імовірно, належать генетичні чинники, дисфункція жирової тканини, порушення мікроциркуляції та ендотеліальна дисфункція, а також мікробіологічні особливості. Останні відіграють важливу роль у патофізіологічних процесах, які призводять до розвитку серцево-судинної патології у хворих на НАЖХП та які, можливо, мають спільні ланки із патофізіологічними змінами, котрі спостерігаються при формуванні жирової дистрофії печінки. Перспективними напрямками досліджень є з'ясування патофізіологічної ролі кишкової мікробіоти в розвитку як жирової дистрофії печінки, так і чинників кардіоваскулярного ризику, уточнення комплексної взаємодії мікробіоти, метаболічних та імунних каскадів, а також вивчення можливості їх корекції за допомогою як медикаментозних (пробиотики та інші лікарські засоби), так і немедикаментозних заходів.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки, чинники кардіоваскулярного ризику, кишкова мікробіота.

Е. Г. Куринная

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

Факторы кардиоваскулярного риска у больных с неалкогольной жировой болезнью печени и их связь с микробиотой кишечника

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) — одна из основных причин хронических заболеваний печени, рост частоты которых наблюдается в мире и в частности в Украине. Последние эпидемиологические модели прогнозируют прогрессивный рост общего количества случаев НАЖБП и ее нозологических единиц: неалкогольного стеатоза и стеатогепатита. Актуальность проблемы НАЖБП обусловлена не только неблагоприятными эпидемиологическими тенденциями, а и социально-экономическими последствиями: повышением риска общей смертности и смертности, вызванной сердечно-сосудистыми заболеваниями. Установлено, что НАЖБП ассоциирована с увеличением распространенности традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, в частности сахарного диабета 2 типа и ожирения, но жировая дистрофия печени является предиктором кардиоваскулярных событий независимо от ее взаимосвязи с традиционными факторами риска.

Механизмы, с помощью которых НАЖБП повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, комплексные с вовлечением разнообразных многоуровневых функциональных и структурных путей. Однако патогенетические звенья атерогенеза, ассоциированные с развитием жировой дистрофии печени, полностью не установлены. Учитывая звенья патогенеза НАЖБП, к ним, вероятно, относятся генетические факторы, дисфункция жировой ткани, нарушение микроциркуляции и эндотелиальная дисфункция, а также микробиологические особенности. Последние играют важную роль в патофизиологических процессах, которые приводят к развитию сердечно-сосудистой патологии у больных с НАЖБП и которые, возможно, имеют общие звенья с патофизиологическими изменениями, наблюдающимися при формировании жировой дистрофии печени. Перспективными направлениями исследований являются выяснение патофизиологической роли кишечной микробиоты в развитии как жировой дистрофии печени, так и факторов кардиоваскулярного риска, уточнение комплексного взаимодействия микробиоты, метаболитических и иммунных каскадов, а также изучение возможности их коррекции с помощью как медикаментозных (пробиотики и другие лекарственные средства), так и немедикаментозных средств.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, факторы кардиоваскулярного риска, кишечная микробиота.

Лімфопроліферативні захворювання крові як причина патології печінки

Наведено огляд літератури, присвячений патології печінки при лімфопроліферативних захворюваннях (ЛПЗ) крові. Порушення функції печінки та/або гепатомегалія можуть бути зумовлені гематологічною патологією або виникнути внаслідок специфічної хіміотерапії. Іноді ізольоване ураження печінки може бути основним виявом гематологічного захворювання. Залучення печінки погіршує перебіг і прогноз ЛПЗ, є причиною зменшення дози базисної терапії, може призвести до фульмінантної печінкової недостатності. Ураження печінки може бути спричинене інфільтрацією пухлинною масою, паранеопластичним процесом, біліарною обструкцією, гемофагоцитарним синдромом, активацією хронічного вірусного гепатиту. Виділяють такі гістологічні типи ураження печінки: дифузна інфільтрація портальних трактів, нодулярна інфільтрація з формуванням вузлів регенерації, синусоїдальна інфільтрація. Для кожного виду ЛПЗ характерний певний гістологічний тип ураження печінки. Паранеопластичні феномени при ЛПЗ зумовлені активним вивільнення цитокінів з пухлинної маси. До них належать синдром зникнення жовчних протоків, пеліозний гепатит та синусоїдальна ектазія. Причиною біліарної обструкції найчастіше є лімфаденопатія з компресією позапечінкових жовчних протоків, рідше — первинне або вторинне ураження підшлункової залози. Гемофагоцитарний синдром — потенційно летальний стан, який виникає при рецидиві або пізній стадії лімфоми. На тлі лікування ЛПЗ існує ризик активації хронічного вірусного гепатиту В. Для його профілактики або лікування рекомендовано аналоги нуклеозидів. ЛПЗ крові часто асоційовані з інфекцією вірусного гепатиту С. Одночасне лікування ЛПЗ та вірусного гепатиту С із застосуванням безінтерферонових схем безпечно та ефективно. Проведення хіміотерапії з приводу основного захворювання зазвичай відновлює структуру і функцію печінки.

Ключові слова:

лімфопроліферативні захворювання крові, лімфома печінки, паранеопластичний синдром, біліарна обструкція, гемофагоцитарний синдром, вірусний гепатит

Порушення печінкових проб та гепатомегалію часто виявляють у пацієнтів із захворюваннями крові. Вони можуть бути спричинені гематологічною патологією, виникнути внаслідок специфічної хіміотерапії або бути зумовленими іншими причинами. Залучення печінки погіршує перебіг і прогноз основного захворювання, є причиною зменшення дози базисної терапії, може призвести до фульмінантної печінкової недостатності. Іноді ізольоване ураження печінки може бути виявом гематологічного захворювання.

Ураження печінки при лімфо- та мієлопроліферативних захворюваннях має певні особливості.

Проведено аналіз літератури, присвяченої ураженню печінки на тлі лімфопроліферативних захворювань (ЛПЗ) крові.

Виділяють такі причини ураження печінки на тлі ЛПЗ [5]:

- пов'язані з ЛПЗ: інфільтрація печінки пухлинною масою, паранеопластичне ураження (синдром зникаючих жовчних протоків (СЗЖП), синусоїдальна дилатація, пеліозний гепатит), біліарна обструкція пухлинним конгломератом;



Г. А. Дорогавцева

Клінічна лікарня
«Феофанія» Державного
управління справами,
Київ

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Дорогавцева Ганна Анатоліївна

к. мед. н., керівник центру
гастроентерології та гепатології
E-mail: medanna1801@gmail.com

Стаття надійшла до редакції
26 травня 2020 р.

• пов'язані з лікуванням ЛПЗ: токсична дія хіміопрепаратів, опортуністичні інфекції або активація вірусного гепатиту;

• інші причини (гематофагоцитарний синдром).

Печінка найчастіше уражається при лімфомі [23]. Первинна лімфома печінки — вкрай рідке захворювання: на її частку припадає 1 % від усіх лімфом. Найчастішим її гістологічним підтипом є дифузна В-великоклітинна неходжкінська лімфома [25, 26]. Залучення печінки (вторинна лімфома) частіше відбувається при прогресуванні та десимінації ЛПЗ. Трапляється у 50 % пацієнтів з неходжкінською лімфомою та у 20 % хворих з лімфомою Ходжкіна [8].

Основні гістологічні ознаки лімфопроліферативного ураження печінки [3]:

- дифузна інфільтрація портальних трактів;
- нодулярна інфільтрація з формуванням вузлів регенерації (поодиноких або множинних);
- синусоїдальна інфільтрація.

Для кожного виду ЛПЗ характерний певний гістологічний тип ураження печінки [3, 6].

Дифузна інфільтрація портальних трактів характерна для:

- хронічної лімфоцитарної В-клітинної лейкемії (мала лімфоцитарна В-клітинна лімфома);
- В-клітинної лімфоми маргінальної зони;
- лімфоплазмоцитарної лімфоми;
- мантийноклітинної лімфоми (підвид неходжкінської лімфоми);
- волосяноклітинного лейкозу;
- фолікулярної лімфоми;
- лімфоми Ходжкіна.

Нодулярна інфільтрація з формуванням вузлів регенераторної гіперплазії характерна для:

- дифузної В-великоклітинної лімфоми;
- Т-клітинної та гістіоцитарної лімфоми;
- лімфоми Беркітта.

Нодулярна гіперпластична регенерація порушує нормальну архітектуру печінки та може призвести до портальної гіпертензії та/або обструкції печінкових вен.

Синусоїдальна інфільтрація характерна для гепатоспленальної Т-клітинної лімфоми.

Клінічне ураження печінки виявляється болем або відчуттям тяжкості в правому підребер'ї або епігастрії, гепатомегалією та загальними симптомами: лихоманкою, пітливістю, втратою ваги. Збільшується вміст аспартатамінотрансферази (АСТ), аланінамінотрансферази (АЛТ), лужної фосфатази (ЛФ), лактатдегідрогенази, кальцію та феритину в сироватці крові. Значне підвищення рівня загального білірубину має місце лише у разі тяжкого перебігу та є несприятливим прогностичним чинником. Зазвичай вміст

α-фетопротеїну та ракового ембріонального антигена в нормі [15].

Типових ультразвукових і радіологічних ознак ураження печінки при лімфомі немає. Лише біопсія дає змогу верифікувати діагноз. Однак є певні відмінності між первинною та вторинною лімфомою печінки. Для первинної печінкової лімфоми характерне солітарне (60 %) або множинне (40 %) вогнищеве ураження без спленомегалії та лімфаденопатії, для вторинного ураження — дифузна гепатомегалія (90 %) або множинне вогнищеве ураження (10 %), спленомегалія та лімфаденопатія [21]. Позитронна-емісійна комп'ютерна томографія з модифікованою фтор-дезоксиглюкозою надає додаткову інформацію щодо активності вогнищевого ураження печінки та стадії лімфоми [9].

До паранеопластичних феноменів при ЛПЗ з боку гепатобіліарної системи належать: СЗЖП, пеліозний гепатит та синусоїдальна ектазія [24].

Синдром зникнення жовчних проток (Vanishing bile duct syndrome)

Синдром зникнення жовчних проток — прогресуюче руйнування та втрата (дуктопенія) внутрішньопечінкових (септальних та інтралобулярних) жовчних проток, що виявляється синдромом холестазу. Гістологічною ознакою СЗЖП вважають втрату понад 50 % інтралобулярних жовчних проток у малих портальних трактах за умови, що біоптат містить не менше ніж 10 портальних трактів, без ознак лімфоїдної інфільтрації [16]. Зменшення кількості жовчних проток (дуктопенія) розвивається внаслідок порушення балансу між апоптозом та регенерацією жовчного епітелію. Описаний як паранеопластичний феномен при лімфомі Ходжкіна, СЗЖП спричинений активним вивільненням цитокінів з пухлинної маси [2, 10].

На відміну від ідіопатичного холестазу СЗЖП є незворотним, тому має несприятливий прогноз. Однак є повідомлення про поступове відновлення жовчних проток після повної ремісії лімфоми. Вірогідність відновлення жовчних проток вище у пацієнтів, які швидше дають позитивну відповідь на лікування лімфоми. Клінічно СЗЖП виявляється прогресуючою жовтяницею, шкірним свербіжем, втратою ваги. Лабораторними ознаками СЗЖП є підвищений рівень лужної фосфатази, загального білірубину, трансаміназ. Візуальні методи діагностики виявляють дифузне збільшення печінки без вогнищевих змін та ознак біліарної дилатації. Лікування пацієнтів з лімфою та СЗЖП пов'язане з труднощами через гепатотоксичність специфічної хіміотерапії. Також слід враховувати ступінь печінкової

недостатності. Для зменшення симптомів холестазу можливе застосування урсодезоксихолієвої кислоти та холестираміну [22].

Паранеопластична синусоїдна печінкова ектазія та пеліозний гепатит

Паранеопластична синусоїдна печінкова ектазія та пеліозний гепатит — судинні порушення печінки, описані у пацієнтів з лімфомою Ходжкіна [1].

Пеліозний гепатит характеризується наявністю кістозних порожнин, виповнених кров'ю, які виникли внаслідок розриву синусоїдної стінки. При синусоїдній печінковій ектазії стінка синусоїду не пошкоджена. Синусоїдна печінкова ектазія може бути початковою стадією пеліозного гепатиту. Клінічний перебіг синусоїдної печінкової ектазії та пеліозного гепатиту зазвичай безсимптомний. Зміни виявляють при автопсії. Однак пеліозний гепатит у разі великих розмірів кістозних порожнин може імітувати гемангіому або пухлину печінки [28].

Біліарна обструкція на тлі лімфопроліферативних захворювань

Біліарна обструкція виникає на тлі ЛПЗ не часто (в 1–2% випадків). Причиною біліарної обструкції найчастіше є лімфаденопатія перипортальних, перигепатичних, перипанкреатичних лімфатичних вузлів з компресією позапечінкових жовчних проток. Також причиною біліарної обструкції може бути ураження підшлункової залози. Первинна лімфома підшлункової залози — рідкісна патологія. Вторинне залучення підшлункової залози виявляють у 30% випадків запущеної лімфоми [4]. Найпоширенішим типом ЛПЗ є дифузна В-великоклітинна лімфома, яку діагностують у 67% випадків лімфом підшлункової залози. Вкрай рідко виникає первинна лімфома жовчних шляхів, яка потребує диференційної діагностики між первинним склерозувальним холангітом, холангікарциномою та пухлиною підшлункової залози [29]. Клінічно біліарна обструкція виявляється жовтяницею, свербінням шкіри, іноді — лихоманкою. В крові підвищуються маркери холестазу. Методи візуалізації (ультразвукове дослідження, магнітно-резонансна та комп'ютерна томографія) зазвичай виявляють причину біліарної обструкції. Ендоскопічна сонографія з тонкоголовкою аспірацією має важливе значення для отримання матеріалу з метою морфологічного дообстеження. Тактика лікування пацієнтів з біліарною обструкцією передбачає відновлення відтоку жовчі шляхом перкутанного або ендоскопічного біліарного стентування з наступною хіміотерапією або променевою терапією.

Наявність біліарної обструкції у пацієнтів з ЛПЗ асоціюється з несприятливим прогнозом [18].

Гемофагоцитарний синдром

Гемофагоцитарний синдром (ГФС) — рідкісний і потенційно летальний стан, який характеризується неконтрольованою імунною відповіддю та проліферацією макрофагів. Активація цитотоксичних Т-лімфоцитів і тканинних макрофагів (гістіоцитів) супроводжується гіперпродукцією прозапальних цитокінів, що призводить безпосередньо або опосередковано до тяжкої поліорганної недостатності. Первинний ГФС виникає у немовлят та дітей раннього віку з генетично-детермінованими вадами імунної системи, вторинний зазвичай спричинений різними подразниками, наприклад, інфекційними (вірус Епштейна—Барр, цитомегаловірус, вірус імунодефіциту людини) і аутоімунними розладами (системний червоний вовчак, ревматоїдний артрит, хвороба Стілла), злоякісними новоутвореннями, імуносупресією. Лімфома — найпоширеніше захворювання, асоційоване з ГФС. Останній може виникнути як дебют ЛПЗ або як ускладнення при рецидиві чи на пізній стадії лімфоми [7]. Основні клінічні вияви ГФС — лихоманка, гепатоспленомегалія, панцитопенія, гіпертригліцеридемія, гіперхолестеринемія, гіперферетинемія. Типовим є значне підвищення (> 5 норм) показників печінкових проб (АЛТ, АСТ, загального білірубину, ЛФ). Несприятливою прогностичною ознакою є високий рівень білірубину та ЛФ. У печінкових біоптатах виявляють гіперплазію клітин Купфера, синусоїдну дилатацію та гемофагоцитарний гістіоцитоз. Імуносупресивна терапія, хіміотерапія і трансплантація стовбурових клітин поліпшують прогноз щодо подовження життя пацієнтів, однак середня тривалість життя таких хворих становить 43 дні [7, 27].

Реактивація хронічного вірусного гепатиту В на тлі лікування лімфопроліферативних захворювань

Про реактивацію вірусного гепатиту В (HBV) свідчить поява HBsAg у HBsAg-негативних пацієнтів, виявлення ДНК HBV або збільшення кількості ДНК HBV у 10 разів порівняно з попереднім дослідженням, та/або позитивний результат тесту на HBeAg [11, 12, 13].

Усі пацієнти з ЛПЗ до початку специфічного лікування мають пройти обстеження на HBsAg, anti-HBsAg, anti-HBeAg. У разі виявлення anti-HBeAg визначають ДНК HBV високочутливим методом. Серонегативним пацієнтам рекомендована вакцинація. Ризик реактивації HBV-інфекції у HBsAg-позитивних пацієнтів з лімфомою, які

отримують хіміотерапію, становить від 24,4 до 85,0 %, у пацієнтів з постінфекційним імунітетом (HBsAg-негативний/anti-HBs-позитивний) — від 4,1 до 41,5 % [12]. Існують дані, що ризик реактивації HBV-інфекції у HBsAg-негативних/anti-HBc-позитивних/anti-HBsAg-позитивних пацієнтів, які приймають ритуксимаб, становить 4 %. Реактивація HBV-інфекції може відбуватися через 12–18 міс після останнього прийому ритуксимабу [17].

Усі HBsAg-позитивні пацієнти, які претендують на хіміотерапію та імуносупресивну терапію, мають бути ретельно обстежені для діагностики фази HBV-інфекції. Всім HBsAg-позитивним пацієнтам рекомендовано потужні аналоги нуклеозидів (ентекавір, тенофовір, тенофовіру алефенамін) для профілактики або лікування. З метою профілактики реактивації HBV-інфекції всім HBsAg негативним/anti-HBc-позитивним пацієнтам, які отримують хіміотерапію або імуносупресивну терапію, рекомендовані аналоги нуклеозидів (ентекавір, тенофовір, тенофовіру алефенамін). Профілактика триває щонайменше 12 міс (18 міс на тлі ритуксимабу) після завершення імуносупресивного лікування та припиняється, якщо основне захворювання в стадії ремісії. Під час профілактики кожні 3–6 міс рекомендовано контролювати печінкові проби та ДНК HBV. Контроль печінкових проб і ДНК HBV кожні 3–6 міс рекомендовано ще як мінімум упродовж 12 міс після завершення профілактики, оскільки найчастіше реактивація розвивається після відміни нуклеозидних аналогів [19].

Хронічний вірусний гепатит С

Є низка публікацій, які підтверджують асоціацію HCV-інфекції з ЛПЗ крові, зокрема з В-клітинною неходжкінською лімфомою [14]. Повідомлено про регресію лімфоми низького

Конфлікту інтересів немає.

ступеня тяжкості у пацієнта з HCV-інфекцією після досягнення стійкої вірусологічної відповіді в безінтерфероновому режимі. Дослідження підтвердило безпечність та ефективність одночасного прийому препаратів прямої противірусної дії з хіміотерапією у пацієнтів з HCV-інфекцією та агресивною лімфомою. При застосуванні препаратів прямої противірусної дії та протипухлинних хіміопрепаратів не виявлено значного взаємного впливу [20].

На відміну від HBV-інфекції міжнародних рекомендацій для пацієнтів з HCV-інфекцією, які отримують хіміотерапію, немає.

Висновки

Останніми роками в світі та зокрема в Україні спостерігається неухильне зростання ЛПЗ крові. Вони неоднорідні за походженням, мають різний початок, особливості перебігу та прогноз. Порушення функції печінки у пацієнтів з ЛПЗ часто трапляються в загальній клінічній практиці та потребують своєчасної діагностики та лікування. До діагностичних методів обстеження належать лабораторні (загальний білірубін, АЛТ, АСТ, γ -глутамілтранспептидаза, ЛФ, лактатдегідрогеназа, феритин, рівень кальцію в сироватці крові, α -фетопротейн, раково-ембріональний антиген), усі доступні методи візуалізації (ультразвукове дослідження, магнітно-резонансна або комп'ютерна томографія, позитронна-емісійна комп'ютерна томографія з модифікованою фтор-дезоксиглюкозою) та, за потреби, біопсія печінки. Проведення хіміотерапії з приводу основного захворювання зазвичай відновлює структуру та функцію печінки, але у деяких випадках печінкова недостатність, яка виникла на тлі специфічного лікування, є причиною зменшення дози або відміни хіміотерапії, а також може призвести до смерті пацієнта.

Список літератури

- Bain B. J., Chong K. C., Coghlan S. J., Roberts S. J. Hepatic sinusoidal ectasia in association with Hodgkin's disease // *Postgrad Med. J.* — 1982. — Vol. 58(677). — P. 182—184.
- Bakht M., McCarty T., Park S. et al. Vanishing bile duct syndrome in Hodgkin's lymphoma: A case report and literature review // *World J. Gastroenterol.* — 2017. — Vol. 23(2). — P. 366—372.
- Baumhoer D., Tzankov A., Dirnhofer S., Tornillo L., Terracciano L. M. Patterns of liver infiltration in lymphoproliferative disease // *Histopathology.* — 2008. — Vol. 53(1). — P. 81—90.
- Behrens K. E., Sarr M. G., Strickler J. G. Pancreatic lymphoma: Is it a surgical disease? // *Pancreas.* — 1994. — Vol. 9(5). — P. 662—667. PMID: 780902.
- Bunchorntavakul C., Reddy K. R. Hepatic manifestations of lymphoproliferative disorders // *Author Clinics in Liver Disease.* — 2019. — Vol. 23, N2. — P. 293—308.
- Burt A., Ferrell L., Hubscher S. *Mac Sween's Pathology of the Liver.* — 7th ed. — E-Book, Elsevier Published; 2017. — P. 855—857.
- Chang Y., Cui M., Fu X. et al. Lymphoma associated hemophagocytic syndrome: a single-center retrospective study // *Oncol Lett.* — 2018. — Vol. 16(1). — P. 1275—1284. doi: 10.3892/ol.2018.878.
- Choi W. T., Gill R. M. Hepatic lymphoma diagnosis // *Surg Pathol Clin.* — 2018. — Vol. 11(2). — P. 389—402.
- Cronin C., Swords R., Truong M. et al. Clinical utility of PET/CT in lymphoma // *Am. J. Roentgenol.* — 2010. — Vol. 194, N1. — P. 91—103. doi: 10.2214/AJR.09.26.
- De Benedet A. T., Berg C. L., Enfield K. B. et al. A case of vanishing bile duct syndrome and IBD secondary to Hodgkin's lymphoma // *Nat. Clin. Pract Gastroenterol. Hepatol.* — 2008. — Vol. 5(1). — P. 49—53. doi: 10.1038/ncpgasthep1001.

11. Di Bisceglie A.M., Lok A.S., Martin P. et al. Recent US Food and Drug Administration warnings on hepatitis B reactivation with immune-suppressing and anticancer drugs: just the tip of the iceberg? // *Hepatology*.— 2015.— Vol. 61 (2).— P. 703—711. doi: 10.1002/hep.2760.
12. Gentile G., Andreoni M., Antonelli G. et al. Screening, monitoring, prevention, pro-phylaxis and therapy for hepatitis B virus reactivation in patients with haemato-oncologic malignancies and patients who underwent haematologic stem cell transplantation: a systematic review // *Clin. Microbiol. Infect.*— 2017.— Vol. 23 (12).— P. 916—923. doi: 10.1016/j.cmi.2017.06.02.
13. Gonzalez S.A., Perrillo R.P. Hepatitis B virus reactivation in the setting of cancer chemotherapy and other immunosuppressive drug therapy // *Clin. Infect Dis.*— 2016.— Vol. 62 (suppl. 4).— P. S306—313. doi: 10.1093/cid/ciw04.
14. Hausfater P., Cacoub P., Sterkers Y. et al. Hepatitis C virus infection and lymphoproliferative diseases: Prospective study on 1,576 patients in France // *Am. J. Hematol.*— 2001.— Vol. 67 (3).— P. 168—171. <https://doi.org/10.1002/ajh.110>.
15. Murakami J., Shimizu Y. Hepatic manifestations in hematological disorders // *International Journal of Hepatology*.— 2013. doi: 10.1155/2013/484903.
16. Nader K., Mok S., Kalra A. et al. Vanishing bile duct syndrome as a manifestation of Hodgkin's Lymphoma: A case report and review of the literature // *Tumori Journal*.— 2013.— Vol. 99 (4).— P. 164—168. doi: 10.1700/1361.1511.
17. Nakaya A., Fujita S., Satake A. et al. Delayed HBV reactivation in rituximab-containing chemotherapy: How long should we continue anti-virus prophylaxis or monitoring HBV-DNA? // *Leuk Res.*— 2016.— Vol. 50.— P. 46—49. doi: 10.1016/j.leukres.2016.09.01.
18. Odemiş B., Parlak E., Başar O. et al. Biliary tract obstruction secondary to malignant lymphoma: experience at a referral center // *Dig. Dis. Sci.*— 2007.— Vol. 52 (9).— P. 2323—2332. doi: 10.1007/s10620-007-9786-.
19. Perrillo R.P., Gish R., Falck-Ytter Y.T. Institute technical review on prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy // *Gastroenterology*.— 2015.— Vol. 148 (1).— P. 221—244.
20. Persico M., Aglitti A. et al. Efficacy and safety of new direct antiviral agents in hepatitis c virus-infected patients with diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma // *Hepatology*.— 2018.— Vol. 67.— P. 48—55. . doi: 10.1002/hep.2936.
21. Rajesh S., Bansal K., Sureka B. et al. The imaging conundrum of hepatic lymphoma revisited // *Insights Imaging*.— 2015.— Vol. 6 (6).— P. 679—692. doi: 10.1007/s13244-015-0437-.
22. Reau N.S., Jensen D.M. Vanishing bile duct syndrome // *Clin. Liver Dis.*— 2008.— Vol. 12 (1).— P. 203—217. doi: 10.1016/j.cld.2007.11.00.
23. Shimizu Y. Liver in systemic disease // *World J. Gastroenterol.*— 2008.— Vol. 14 (26).— P. 4111—4119. doi: 10.3748/wjg.14.411.
24. Tandra P., Kallam A., Guduru M. et al. Paraneoplastic manifestations of lymphoproliferative neoplasms // *Lymphoma & Chronic Lymphocytic Leukemias*.— 2016.— N 6.— P. 21—33. doi: 10.4137/LCLL.S3850.
25. Tomasian A., Sandrasegaran K. et al. Hematologic malignancies of the liver: Spectrum of Disease // *Radiographics*.— 2015.— Vol. 35.— P. 171—186. doi: 10.1148/rg.35113000.
26. Ugurluer G., Miller R., Li Y., Tharia J. et al. Primary hepatic lymphoma: A retrospective, multicenter rare cancer network study // *Rare Tumors*.— 2016.— Vol. 8 (3).— P. 118—122. <https://doi.org/10.4081/rt.2016.650>.
27. Wang H., Xiong L., Tang W. et al. A systematic review of malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis that needs more attentions // *Oncotarget*.— 2017.— Vol. 8 (35).— P. 59977—59985. doi: 10.18632/oncotarget.1923.
28. Yang D.M., Jung D.H. et al. Imaging findings of hepatic sinusoidal dilatation // *American Journal of Roentgenology*.— 2004.— Vol. 183, N4.— P. 1075—1077. doi: 10.2214/ajr.183.4.183107.
29. Zakaria A., Al-Obeidi S., Daradkeh S. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the common bile duct: a case report and literature review // *Asian J. Surg.*— 2017.— Vol. 40 (1).— P. 81—87. <https://doi.org/10.1016/j.asjsur.2013.09.009>.

А. А. Дорогавцева

Клиническая больница «Феодания» Государственного управления делами, Киев

Лимфопролиферативные заболевания крови как причина патологии печени

Представлен обзор литературы, посвященный патологии печени при лимфопролиферативных заболеваниях (ЛПЗ) крови. Нарушение функции печени и/или гепатомегалия могут быть обусловлены гематологической патологией или возникнуть в результате специфической химиотерапии. Иногда изолированное поражение печени может быть основным выявлением гематологического заболевания. Вовлечение печени ухудшает течение и прогноз ЛПЗ, является причиной уменьшения дозы базисной терапии, может привести к фульминантной печеночной недостаточности. Поражение печени может быть вызвано прямой инфильтрацией опухолевой массой, паранеопластическим процессом, билиарной обструкцией, гемофагоцитарным синдромом, активацией хронического вирусного гепатита. Выделяют следующие гистологические типы поражения печени: диффузная инфильтрация портальных трактов, нодулярная инфильтрация с формированием узлов регенерации, синусоидальная инфильтрация. Для каждого вида ЛПЗ характерен определенный гистологический тип поражения печени. Паранеопластические феномены при ЛПЗ обусловлены активным высвобождением цитокинов из опухолевой массы. К ним относятся синдром исчезновения желчных протоков, пелиоэпидемный гепатит и синусоидальная эктазия. Причиной билиарной обструкции чаще всего является лимфаденопатия с компрессией внепеченочных желчных протоков, реже — первичное или вторичное поражение поджелудочной железы. Гемофагоцитарный синдром — потенциально летальное состояние, возникающее при рецидиве или поздней стадии лимфомы. На фоне лечения ЛПЗ существует риск активации хронического вирусного гепатита В. Для его профилактики или лечения рекомендованы аналоги нуклеозидов. ЛПЗ крови часто ассоциированы с вирусным гепатитом С. Одновременное лечение ЛПЗ и вирусного гепатита С с использованием безинтерферонных схем безопасно и эффективно. Проведение химиотерапии по поводу основного заболевания, как правило, восстанавливает структуру и функцию печени.

Ключевые слова: лимфопролиферативные заболевания крови, лимфома печени, паранеопластический синдром, билиарная обструкция, гемофагоцитарный синдром, вирусный гепатит.

Н. А. DorogavtsevaClinical Hospital *Feofaniya*, Kyiv**Lymphoproliferative blood diseases
as a cause of liver disease**

The article presents a review of the literature on liver pathology at lymphoproliferative diseases (LPD) of the blood. Liver dysfunction and/or hepatomegaly may be due to haematological pathology or may develop as a result of specific chemotherapy. Sometimes the isolated liver damage can be the main manifestation of hematological disease. Involvement of the liver worsens the LPD course and prognosis, it causes a reduction in the dose of basic therapy, and even leads to fulminant liver failure. Liver damage can be caused by direct infiltration of the tumor mass, paraneoplastic process, biliary obstruction, hemophagocytic syndrome, activation of chronic viral hepatitis. The following histological types of liver damage are defined: diffuse infiltration of the portal tract, nodular infiltration with the formation of regeneration nodes, sinusoidal infiltration. Each LPD type has its own histological type of liver damage. Paraneoplastic phenomena at LPD are stipulated by the active release of cytokines from the tumor mass and include the bile duct disappearance syndrome (BDDS), peliosis hepatitis and sinusoidal ectasia. The cause of biliary obstruction is most often lymphadenopathy with compression of the extrahepatic bile ducts, less often, primary or secondary lesions of the pancreas. Hemophagocytic syndrome is a potentially lethal condition that occurs with recurrence or late-stage lymphoma. Against the background of treatment with LPD, there is a risk of activation of chronic viral hepatitis B. Nucleoside analogues are recommended for the prevention or treatment of HBV infection. Blood LPD is often associated with HCV infection. Concomitant treatment of LPD and HCV infection with interferon-free regimens is safe and effective. Chemotherapy for the underlying disease usually restores the structure and function of the liver.

Key words: lymphoproliferative blood diseases, liver lymphoma, paraneoplastic syndrome, biliary obstruction, hemophagocytic syndrome, viral hepatitis.

Умови публікації в «Українському терапевтичному журналі»

Статті публікуються українською, російською або англійською мовою.

Авторський оригінал подають обов'язково у двох формах — роздрукований на папері та в електронному вигляді, мають бути аналогічними і містити:

- індекс УДК; назву статті; прізвища та ініціали авторів; назву установи, де працюють автори, міста, країни (для іноземців);
- текст (стаття — до 9 с.; огляд, проблемна стаття — до 12 с.; коротка інформація — до 3 с.). Питання про публікацію в журналі великої за обсягом інформації вирішується індивідуально;
- список цитованої літератури (загальна кількість не повинна перевищувати 20, для оглядів — 50, при цьому 50 % з них мають бути менше ніж п'ятирічної давнини);
- резюме з повним заголовком статті, прізвищами та ініціалами авторів, ключовими словами (від 5 до 10 слів чи словосполучень, що розкривають зміст статті) трьома мовами: українською, російською та англійською (переклад має бути якісним і точним);
- поштову та електронну адресу, номер телефону одного з авторів для опублікування в журналі;
- фотографію першого автора (якщо авторів більше двох або один автор) або фотографії двох авторів (якщо авторів двоє). Фотографії мають бути не меншими ніж 3 × 4 см;
- заповнений бланк ліцензійних умов використання наукової статті (у попередньому номері на останній сторінці);
- номери телефонів для забезпечення оперативного зв'язку редакції з авторами.

Додатково трьома мовами надаються: прізвища, імена, по батькові всіх авторів, назви установ, в яких працюють автори, міста, наукові ступені, звання, посади, контактні дані. **УВАГА!** Прізвища та імена редакцією не коригуються, друкуються в авторській редакції.

Статтю підписують усі автори та надсилають у редакцію з офіційним направленням від закладу, в якому виконано роботу.

В кінці статті подають дані щодо конфлікту інтересів (наприклад, конфлікту інтересів немає) та участі кожного автора у написанні статті (концепція і дизайн дослідження; збір матеріалу; обробка матеріалу; статистична обробка даних; написання тексту; редагування тощо).

Називаючи лікарський препарат, перевагу надавати міжнародній непатентованій назві (INN), її писати з малої літери.

СТАТТЯ має містити нові наукові дані (для оглядів) та нові наукові результати (для оригінальних досліджень).

СТРУКТУРА основного тексту статті має відповідати загальноприйнятій структурі для наукових статей.

Так, статті, що містять результати експериментальних досліджень, зокрема дисертаційних, і розміщені під рубрикою «Оригінальні дослідження», складаються з таких розділів: «Вступ», «Мета роботи», «Матеріали та методи», «Результати та обговорення», «Висновки».

У вступі необхідно чітко сформулювати мету роботи, яка відповідає на питання: що досліджується, в яких осіб (хворих), яким методом. У розділі «Матеріали та методи», крім основних дослідницьких методів, обов'язково слід зазначити методи статистичної обробки. Наводячи результати дослідження, не слід дублювати дані таблиць і рисунків, варто обмежитися найважливішими відомостями. В обговоренні нові й важливі аспекти своєї роботи необхідно порівняти з даними інших дослідників, не повторюючи інформацію зі вступу чи результатів. Висновки статті мають розкривати проблему (давати відповідь), порушену в меті роботи.

РЕЗЮМЕ ДО СТАТТІ, в якій публікуються результати експериментальних досліджень, повинно мати ту саму структуру, що й стаття, і містити ті самі рубрики.

Інші статті (клінічні спостереження, лекції, огляди, статті з історії медицини тощо) можуть оформлятися інакше.

Кожна публікація не англійською мовою супроводжується анотацією англійською мовою обсягом не менш як 1800 знаків, включаючи ключові слова. Кожна публікація не українською мовою супроводжується анотацією українською мовою обсягом не менш як 1800 знаків, включаючи ключові слова.

ФОТОГРАФІЇ, ЕХОГРАМИ, виконані професійно вручну **МАЛЮНКИ** подають в оригіналі (на зворотному боці ілюстрацій мають бути зазначені прізвища авторів, назва статті, номер та підпис до рисунка, верх та низ зображення) або в електронному вигляді (відскановані з роздільністю не менше 300 dpi і збережені у форматах TIFFF чи JPEG). Фотографії пацієнтів подають з їхньої письмової згоди або в такому вигляді, щоб особу хворого неможливо було встановити.

СПИСКИ ЛІТЕРАТУРИ складають тільки за алфавітом: спочатку праці українською та російською мовами (кирилицею), а потім латиницею. Порядок оформлення: для монографій — прізвище, ініціали, назва книжки, місце видання (місто, видавництво), рік, кількість сторінок; для статей із журналів та збірників — прізвище, ініціали, повна назва статті, стандартно скорочена назва журналу або назва збірника, рік видання, том, номер, сторінки (початкова і остання), на яких вміщено статтю. **УВАГА!** У зв'язку з необхідністю створення англійськомовного сайту як однієї з вимог входження до міжнародних наукометричних баз, вносяться зміни до оформлення списків літератури. Бібліографічні посилання кирилицею дублюють англійською мовою (назву беруть з англійського резюме) і позначають мову написання статті в дужках (Ukrainian) або (Russian). Якщо в першоджерелі немає резюме, слід зробити кваліфікований переклад (в цьому разі назва береться в квадратні дужки) або транслітерацію назви латинськими літерами. З української мови прізвища автоматично можна транслітерувати згідно зі стандартом КМУ 2010 (паспортний) в Інтернеті за посиланням <http://translit.kh.ua/?passport>, географічні назви згідно зі стандартом УКППТ 1996 (спрощений) за посиланням <http://www.translit.kh.ua/?geo>. Транслітерацію з російської мови можна зробити за посиланням <http://ru.translit.net/?account=bsi>. Наприкінці потрібно вказувати унікальний цифровий ідентифікатор статті DOI, якщо такий є. Перевірити наявність у статті ідентифікатора DOI можна на сайтах <http://search.crossref.org> чи <http://www/citethisforme.com>. Для отримання інформації щодо DOI потрібно ввести в пошуковий рядок назву статті англійською мовою.

Усі наукові статті, що надійшли до редакції, підлягають рецензуванню та редагуються відповідно до умов публікації в журналі. Для всіх статей визначається рівень унікальності авторського тексту за допомогою програмного забезпечення, що встановлює рівень унікальності статті (Unplag; <https://ua.unplag.com/freeplagiarismchecker>). Редакція залишає за собою право змінювати стиль оформлення статті. За необхідності стаття може бути повернена авторам для доопрацювання та відповідей на запитання.

Коректура авторам не висилається, вся додрукарська підготовка проводиться редакцією за авторським оригіналом. Відхилені рукописи авторам не повертають.

Передрук статей можливий лише з письмової згоди редакції та з посиланням на журнал.

Статті надсилати на адресу:

03179, м. Київ, вул. Академіка Єфремова, 19а, оф. 3

E-mail: vitalpol3@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.

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.

Gavrysiuk VK, Merenkova EA, Gumeniuk GL i dr. Sarkoidoz organov dikhaniya: epidemiologiya, struktura bolnikh, rezultati lecheniya [in Russian]. Ukrainskyi terapevtichnyy zhurnal [Ukrainian Therapeutical Journal]. 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;64(2):212216. doi:10.1136/ard.2004.023416.

Книжка

Зильбернагель С., Деспуполос А. Наглядная физиология / Пер. с англ. — М.: Бином. Лаборатория знаний, 2013. — 408 с.

Zilbernagl S, Despupolos A. Naglyadnaya fiziologiya / Per. s angl. Binom. Laboratoriya znanii; 2013:408 [in Russian].

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)