№ 3 // 2021

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

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

УКРАЇНСЬКИЙ ТЕРАПЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

ЗАСНОВАНИЙ У 1998 РОЦІ

Рецензоване науково-практичне спеціалізоване видання терапевтів і сімейних лікарів

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

COVID-19. Розуміння наслідків

Перспективи фармакотерапії серцевої недостатності

Складнощі діагностики саркоїдозу

UKRAINIAN THERAPEUTICAL JOURNAL
FOUNDED IN 1998

УТЖ
UTJ

ВІТ-А-ПОЛ
видавнича група

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

МЕЛАФРЕШ

МЕЛАТОНІН 3 мг

ДЛЯ ЗДОРОВОГО СНУ ТА ЛЕГКОГО ПРОБУДЖЕННЯ

- Сублінгвальний прийом – швидкий ефект і більш висока біодоступність*
- Адекватна доза – 3 мг*
- Виробництво Канади**

*«Особливості застосування мелатоніну в сучасних умовах – успішний досвід і нові можливості». Н. К. Свиридова, Н. О. Карпенко, І. О. Бєлкіна, УТЖ №3, вересень 2021.
** Листок-вкладка Мелафреш.

Інформація (реклама) для розповсюдження серед медичних працівників на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики та для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів. Перед вживанням обов'язково ознайомитися з усією інформацією, що міститься в маркуванні цієї дієтичної добавки (на упаковці, листку-вкладці).

ORGANOSYN

№ 3 // 2021

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

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 // 2021

УКРАЇНСЬКИЙ ТЕРАПЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

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

Реєстраційне свідоцтво
КВ № 16646-5118ПР від 21.05.2010 р.
Рекомендовано Вченою радою Національного інституту терапії імені Л. Т. Малої НАМН України
Протокол № 10 від 21.09.2021 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 «Друкарня „Рута"»
м. Кам'янець-Подільський,
вул. Руслана Коношенка, 1
(ДК № 4060 від 29.04.2011 р.)

Підписано до друку 17.09.2021 р.
Ум. друк. арк. 10,23
Формат 60 × 84/8
Папір офсет., безкислотний ♾
Друк офсет. Замовлення № 3-21Т
Тираж 140 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

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

ЗМІСТ

CONTENTS

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ORIGINAL RESEARCH

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

CLINICAL CASE

DOI: http://doi.org/10.30978/UTJ2021-3-5
УДК 616.12-008.46-085

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

The possibility of using the levothyroxine in patients with heart failure

S. M. Pyvovar[1], **Y. S. Rudyk**[1], **L. V. Panina**[2]

[1] GI «L. T. Mala National Therapy Institute of NAMS of Ukraine», Kharkiv

[2] Danylo Halytskiy Lviv National Medical University

Objective — to study the effect of the levothyroxine (LT) use in patients with autoimmune thyroiditis (AIT) on the course of heart failure (HF).

Materials and methods. The study included 218 patients with HF on the background of post-infarction cardiosclerosis. 109 (50.0 %) patients with AIT received LT due to hypothyreosis in past. These patients intake LT during 2 years before included in the study and have euthyreosis. Whether the levels of TSH, T3f, T4f, T3r were determined. Echocardioscopy and ultrasound examination of the thyroid gland were conducted. We studied the course of heart failure for 2 years.

Results. Patients who used LT, comparing with patients without this drug, had smaller dimensions (EDD and ESD) and volumes (ESV and EDV) of left ventricle (LV) and 22.9 % greater LV ejection fraction (EF) ($p = 0.0001$), as well as higher low serum NT-proBNP level (26.3 %, $p = 0.009$). In the subgroup of patients taking LT at a dose of 0.1 to 0.69 mcg/kg, LVEF did not differ from patients without this tritment. At a dose of 0.7—1.19 mcg/kg, LVEF is higher compared with that of patients who did not take LT (by 37.9 %) and patients who took LT at a dose 0.1—0.33 mcg/kg (36.9 %). LVEF was the highest in patients taking LT at a dose of > 1.20 mcg/kg. The use of LT for 2 years reduces the risk of re-hospitalization (RH) due to decompensation of heart failure (Odds ratio = 0.490 (0.281—0.857), $p = 0.018$). The ROC analysis showed that the risk of RH in patients with heart failure due to decompensation of the disease decreases with the use of LT at a dose of > 0.53 mcg/kg (sensitivity — 56.62 %, specificity — 60.98 %, $p = 0.016$).

Conclusions. The use of LT in patients has a dose-dependent positive effect on LVEF. The largest LVEF is observed in patients taking the drug at a dose of > 1.2 mcg/kg. The use of an LT dose of > 0.53 mcg/kg leads to a significant decrease in the frequency of re-hospitalization due to decompensation of heart failure during 2 years.

Key words:
heart failure, autoimmune thyroiditis, levothyroxine, ejection fraction, course of the disease.

Heart failure (HF) is one of the main causes of hospitalization and mortality in many countries in the world [18]. Last decades, the occurance of the HF has been increasing, indicating that our understanding of the disease pathogenesis is insufficient and new and affordable treatment are needed [1, 2, 5, 11]. Currently HF is considered as a unique scenario of change in systemic homeostasis, in which myocardium, peripheral organs, neuroendocrine and immune systems dysfunctions are chronic cross-links between stress stimuli with continual activation of the stress response [5]. Interest in the role of thyroid hormones (TH) in the HF has increased over the last decade. Previous small studies have shown that TH replacement therapy in patients with HF improves cardiac function, increases exercise tolerance [20]. In current international and national standards of HF treatment, in the absence of hypothyroidism, the use of thyroid hormones is not recommended. At the same time, at autoimmune thyroiditis (AIT), which is the most common thyroid pathology, levothyroxine (LT) is a recognized treatment strategy, even in the absence of tyroid gland hypofunction [18]. This makes it possible to study the effect of LT on the course of HF.

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Пивовар Сергій Миколайович

д. мед. н., ст. наук. співр. відділу клінічної фармакології та фармакогенетики неінфекційних захворювань

E-mail: sn_p@ukr.net

Стаття надійшла до редакції 31 травня 2021 р.

Objective — to study the effect of the LT use in patients with AIT on the course of HF.

Materials and methods

The study protocol was approved by the local Ethics and Deontology Committee of Government Institution «L. T.Malaya Therapy National Institute». The study procedures were performed in accordance with the ethical standards of the Declaration of Helsinki. Patients were included in the study on the time of hospitalization in the cardiology department due to decompensation of the HF. In the study 218 patients with HF (60 women and 158 men), with a median age of 58.0 [54.0 : 67.0] years. Criteria of inclusion: signing informed consent, history of myocardial infarction, verified diagnosis of HF II—IV functional class by NYHA, autoimmune thyroiditis. Exclusion criteria: no informed consent, severe valvular heart defects, HF of other etiology than myocardial infarction, thyro-suppressive treatment, other serious pathologies (tumor, tuberculosis) which could complicate treatment or reduce life expectancy.

Diagnosis and treatment of HF were performed in accordance with the recommendations of the European Society of Cardiologists [18].

Serum levels of thyroid-stimulating hormone (TSH) (normal range — 0.3—4.0 mIU/l), free T3 (normal range — 2.5—5.8 pmol/l) and free T4) (reagent range — 10—25 pmol/l) were determined using reagent kits («TSH-ELISA», «T4f» and «T3f» by Hema, Ukraine). Levels of reversible triiodothyronine (normal range: 90—350 pg/ml), and of the N-terminal fragment of the prohormon of the Brain natriuretic peptide (NT-proBNP) (norm < 125 pg/ml), as well as thyroid peroxidase and thyroglobulin antibody titers were determined using an ELISA kit reagent (Elabscience, China). Immuno-enzymatic studies were performed on a semi-automatic enzyme-linked immunosorbent analyzer «Immunochem-2100» (High technology, USA) N 501322057FSE. Certificate of last verification N 08-421/2 dated 26.11.2018).

Doppler echocardioscopic examination was performed using the VIVID-3 ultrasound diagnostic system (General Electric, USA). End-diastolic and end-systolic dimensions (EDD and ESD, respectively) of the left ventricle (LV), the thickness of the interventricular septum (IVS) and the LV posterior wall (LVPW), the diameter of the left atrium (LA), right ventricle (RV), other options were determined. The end-diastolic and the end-systolic volumes (LV EDV, LV ESV, respectively) of the LV, the LV ejection fraction (LV EF), the LA index (ILA), the myocardial mass of the LV (MM LV) and its index (IMM LV) were calculated.

The ultrasound examination of a thyroid gland was performed. IAT was diagnosed by ultrasound criteria [4] and by titres thyroid peroxidase and thyroglobulin antibody titers, in the absence of signs of thyroid hyperfunction.

109 (50 %) patients (group I) with AIT received LT due to hypothyreosis in past. These patients intake LT during 2 years before included in the study and have euthyreosis.

Group II included 109 patients with HF without LT treatment. Patients in both groups did not differ by age and gender (Table 1). The median time of LT treatment before inclusion in the study was 12.0 [10.0; 16.5] months. After hospital discharge, patients were monitored for 2 years, taking into account the presence of re-hospitalization for decompensation of the HF, mortality. The combined endpoint was determined according to these indicators.

The normality of indicators distribution was checked using the Shapiro-Wilk test. Data are given as the median (Me) and interquantile (25 % and 75 %) ranges (for non-normally distributed variables), and as the mean (M) and the standard deviation (± SD) (for ANOVA). Quantitative indicators comparison was performed using a non-parametric criterion — Mann-Whitney. Frequency of groups was evaluated by the Pearson chi-squared test (χ^2). The odds ratio (OR) with 95 % confidence interval (CI) was calculated. For comparison of LV EF values in the groups of patients taking different doses of LT a one-way ANOVA was performed with posterior multiple comparison by the Sheffe method. A ROC analysis was used to determine the effect of LT dose on HF over two years. p-value < 0.05 was considered statistically significant. The probit-regression analysis was performed. IBM SPSS Statistics, 20.0 and MedCalc, 18.9.1 (free version) software packages were used.

Results and discussions

The I group of patients, compared to II one, at the time of hospitalization had a higher serum levels of free T3 (by 19 %, p = 0.01), free T4 (by 14.2 %, p = 0.02) and lower TSH level (by 39.1 %, p = 0.0001). The level of reversible T3 did not differ significantly between groups. Patients who received LT had a lower NT-proBNP level (by 26.3 %, p = 0.009). Patients who used LT before hospitalization, compared to patients without this treatment, had smaller LV dimensions (EDD and ESD) and volumes (ESV and EDV) (see Table 1) and a larger LV EF by 22.9 % (p = 0.0001).

The median dose of LT was 0.63 [0.35; 1.11] μg/kg. To identify the association of LV EF with the dose of LT, patients with HF were divided into 6 subgroups by percentile of dose the drug (Table 2). In

Table 1. Characteristics of groups of patients with heart failure (n = 218)

Indicator		With LT (n = 109)	Without LT (n = 109)	p
Age, years		58.0 [55.0; 67.0]	58.0 [54.0; 67.0]	> 0.05
Women Men		31 (28.4 %) 78 (71.6 %)	29 (26.6 %) 80 (73.4 %)	> 0.05 (χ^2 = 0.092)
Functional class of HF by NYHA	II III IV	48 (44.0 %) 45 (41.3 %) 16 (14.7 %)	38 (34.9 %) 58 (53.2 %) 13 (11.9 %)	> 0.05 (χ^2 = 3.114)
Systolic blood pressure, mmHg		140.0 [130.0; 160.0]	145.0 [130.0; 160.0]	> 0.05
Diastolic blood pressure, mmHg		90.0 [80.0; 94.5]	90.0 [80.0; 95.0]	> 0.05
Heart rate, min^{-1}		72.0 [68.0; 82.0]	77.0 [68.0; 84.0]	> 0.05
Body mass index, kg/m^2		27.7 [25.8; 31.2]	27.1 [25.0; 31.1]	> 0.05
Free T3, pmol/l		2.5 [1.9; 3.3]	2.1 [1.7; 3.1]	0.01
Free T4, pmol/l		16.9 [13.4; 19.4]	14.8 [11.4; 16.6]	0.02
TSH, mIU/l		1.4 [0.8; 1.9]	2.3 [1.1; 3.4]	0.0001
Reversible T3, pg/ml		276.4 [201.4; 325.4]	292.6 [205.6; 367.8]	> 0.05
NT-proBNP, pg/ml		408.0 [297.3; 681.8]	553.7 [339.0; 1110.9]	0.009
EDD, cm		5.4 [5.0; 5.8]	5.6 [5.2; 6.2]	0.009
EDV, ml		143.1 [119.9; 168.6]	155.6 [131.2; 196.3]	0.009
ESD, cm		4.1 [3.7; 4.4]	4.4 [4.0; 5.1]	0.0001
ESV, ml		74.1 [59.1; 89.0]	89.0 [71.1; 125.5]	0.0001
LV EF, %		48.1 [40.3; 55.8]	37.1 [30.1; 45.8]	0.0001
IMM, g/m^2		108.7 [93.5; 125.3]	116.5 [99.7; 132.9]	> 0.05
LA, cm		4.1 [3.9; 4.4]	4.2 [3.9; 4.5]	> 0.05
RV, cm		2.6 [2.5; 2.9]	2.8 [2.6; 3.0]	> 0.05
RA, cm		3.7 [3.4; 4.0]	3.7 [3.5; 4.0]	> 0.05

the subgroup of patients receiving LT at a dose of 0.1—0.69 μg/kg, LV EF was not different from that in patients without LT. At a dose of 0.7—1.19 μg/kg, LV EF is higher, compared to that in patients not receiving LT (by 37.9 %) and compared to patients receiving LT at a dose of 0.1—0.33 μg/kg (36.9 %).

LV EF was the highest in patients receiving LT at > 1.20 μg/kg (58.2 ± 6.7 %). In this subgroup of patients, it was larger compared to that in patients who did not use LT, or took it at a dose of 0.1—0.69 μg/kg, but it was not significantly different from that in patients with LT dose 0.7—1.19 μg/kg (see Table 2).

Observation of patients during 2 years showed that further use of LT reduces the risk of re-hospitalization in the cardiac department (OR = 0.490 (0.281—0.857), p = 0.018). A tendency for a reduction in the risk of combined endpoint achieving (by 27.9 %, p = 0.074) was identified (Table 3).

Table 2. Dependence of the left ventricular ejection fraction on the dose of levothyroxine (one-way ANOVA)

Group	LT, μg/kg	Subset for α = 0.05 (M ± SD for LV EF (%))		
		1	2	3
I (n = 109)	0	38.5 ± 11.0		
II (n = 25)	0.1—0.33	38.8 ± 10.0		
III (n = 19)	0.34—0.59	45.1 ± 7.0	45.1 ± 7.0	
IV (n = 20)	0.6—0.69	46.0 ± 5.7	46.0 ± 5.7	
V (n = 22)	0.7—1.19		53.1 ± 7.0	53.1 ± 7.0
VI (n = 21)	≥ 1.20			58.2 ± 6.7

F = 22.4; p = 0.0001.

During the ROC analysis, it was found out that the risk of re-hospitalization in patients with HF decreases with the use of LT at a dose over 0.53 μg/kg (AUC = 0.589 (95 % CI 0.521—0.655); sensitivity — 56.62 %, specificity — 60.98 %, p = 0.016).

According to the results of ROC analysis, patients with HF were divided for 3 groups. The I group included 109 (50.0 %) patients who did not use LT. In the II group there were 37 (16.9 %) patients who continued to take LT at a dose of 0.1—0.53 μg/kg after inclusion in the study.

In group III there were 72 patients (33.1 %) taking LT at a dose > 0.53 μg/kg (Table 4).

Patients taking LT at dose > 0.53 μg/kg for 2 years had the lowest re-hospitalization rate, compared to dose 0.1—0.53 μg/kg and without prescription of this treatment (see Table 4).

The probit-regression analysis showed a negative (β = –0.65 ± 0.33) dependence of the reduction in the probability of re-hospitalization of patients on the dose of LT (Table 5).

Experimental studies have shown that TH counteracts the progression of HF, possibly due to genomic and non-genomic effects in the myocardium and heart vessels and the whole body [17].

Several clinical studies have demonstrated the potential benefits of using thyroid hormones in patients with acute HF [9], the TH treatment reduced the postoperative atrial fibrillation [8], improved hemodynamic parameters, reducing the need for inotropic drugs and reducing troponin I level [9, 19]. The treatment by thyroid hormones reduced the mortality of patients with open-heart intervention [15]. In heart transplantation, TH led to faster hemodynamic stabilization [16]. Similar effects were also obtained with the use of TH in addition to dobutamine in patients with acute myocarditis and hemodynamic instability [3].

Current medical practice adheres to avoiding thyroid hormones replacement therapy for HF. This rule probably arose after the publication of the results of the Coronary Drug Project study (1972) [14], where an excessively high dose of the «inactive» right-rotating thyroxine isomer (D-T4) was used. Later it became clear that it was converted into a toxic dose of active levothyroxine in the body [20]. Researchers, due to a large dose of D-T4, sought a significant reduction in serum cholesterol [14]. The results of this study showed a slight increase in the incidence of arrhythmia and mortality [14]. In another Phase II trial on using of DITPA analogue of TH in HF, some improvements in hemodynamics were demonstrated, but there was no credible improvement in exercise tolerance [14]. It is worth noting that the DITPA study also likely used an overdose because the patients treated had an increase in heart rate, decreased body weight, and diarrhea [14]. In our study, patients who took LT before hospitalization due to HF did not differ from patients who did not use this drug in terms of systolic and diastolic blood pressure, heart rate, body mass index, probably because of the low dose of LT (0.63 [0.35; 1.11] μg/kg).

There is an information on two studies in which patients with non-ischemic cardiomyopathy were treated by synthetic LT (L-T4) used orally at a physiological dose of 100 μg/day for a short period (1 week) and for 3 consecutive months [13]. LT was well tolerated and led to an improvement in systolic cardiac function and exercise tolerance and decreased systemic vascular resistance. Low dosage

Table 3. The effect of the use of levothyroxine on the course of heart failure (n = 218)

Indicator	With LT (n = 109)	Without LT (n = 109)	χ^2	p
Re-hospitalization	32 (29.4 %)	50 (45.9 %)	6.334	0.012
Death	9 (8.3 %)	6 (5.5 %)	0.644	> 0.05
Combined endpoint	39 (35.8 %)	52 (47.7 %)	3.188	0.074

Table 4. The effect of different doses of levothyroxine on the course of heart failure (n = 218)

LT	Number of re-hospitalization
Without LT (n = 109)	50 (45.9 %)
0.1—0.53 μg/kg (n = 37)	12 (32.4 %)
> 0.53 μg/kg (n = 72)	20 (27.8 %)

$\chi^2 = 6.559$, at p = 0.038.

Table 5. The data of probit-regression analysis of the dependence of the probability of re-gospitalisation on the dose of LT

Indicator	Value
Volume of grope	109
The coefficient of logarithmic plausibility is zero model of re-hospitalization	138.29
Coefficient of logarithmic plausibility of the complete model of re-hospitalization	134.41
χ^2	3.88
P	0.049
R^2 (Koks & Snell)	0.035
R^2 (Nagelkerk)	0.049
β-coefficient, M ± m	–0.65 ± 0.33
Vald's coefficient	3.76

of dobutamine (10 μg/kg per min) in the LT group resulted in a significantly higher increase in heart ejection fraction and heart rate than in patients receiving placebo [13]. This may indicate an increase in myocardial adrenergic sensitivity, according to experimental data on the effect of thyroid hormones on the expression of β_1-adrenoreceptors on the myocyte membrane [7].

The beneficial hemodynamic effects of intravenous LT (20 μg/h) have been reported in 10 patients with cardiogenic shock who did not respond to conventional pharmacological inotropic drugs and intra-aortic balloon counterpulsation [12].

In conclusion, the treatment by thyroid hormones at HF remains, at this point in time, still an «open book». There are several unanswered questions: the regimen, dose, and schedule of TH receiving, the effects of this therapy. Large, multicenter, prospective, placebo-controlled studies are needed to provide information on the efficiency, safety, and impact of thyroid hormones on long-term prognosis.

Conclusions

The use of levothyroxine in patients with autoimmune thyroiditis in heart failure has a dose-dependent positive effect on the left ventricular ejection fraction. The highest ejection fraction is observed in patients receiving the medicine at a dose over 1.2 μg/kg. Receiving of levothyroxine at a dose of > 0.53 μg/kg results in a significant decrease in the rate of repeated hospitalization during 2 years due to heart failure decompensation.

The work was performed at the Goverment Institution «L.T. Mala National Therapy Institute of NAMS of Ukraine», Department of Clinical Pharmacology and pharmacogenetics of non-communicable diseases, with the participation of specialists from the Danylo Halytsky Lviv National Medical University (Lviv, Ukraine).

The institution that funds the research is the National Academy of Medical Sciences of Ukraine.

Authorship contributions: conception and design, acquisition, analysis and interpretation of data, drafting the article — S. P.; critical revision of the article — Yu. R., L. P.; translation of the article — L. P.

References

1. Пивовар С. Н., Рудык Ю. С., Белецкая О. М. Кардиопротективные механизмы гормонов щитовидной железы // Український терапевтичний журнал. — 2013. — 3. — С. 95—102.
2. Плиговка В. Н., Фадеенко Г. Д. Влияние бессимптомной гиперурикемии на метаболические показатели и толщину комплекса интима у больных гипертонической болезнью с ожирением и гипофункцией щитовидной железы // Вісник проблем біології і медицини. — 2014. — 4 (2) (114). — С. 177—182.
3. Brokhin M., Klein I. Low T3 syndrome in a patient with acute myocarditis // Clin. Cornerstone. — 2005. — 7. — P. S28—S29.
4. Cooper D. S., Doherty G. M., Haugen B. R. et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer // Thyroid. 2009. — 19 (11). — P. 1167—214. doi: 10.1089/ thy.2009.0110.
5. Gerdes A. M., Iervasi G. Thyroid replacement therapy and heart failure // Circulation. — 2010. — 122 (4). — P. 385—393.
6. Goldman S., McCarren M., Morkin E. et al. DITPA (3,5-Diiodothyropropionic Acid), a thyroid hormone analog to treat heart failure. phase II trial veterans affairs cooperative study // Circulation. — 2009. — 119. — P. 3093—3100. PubMed. 19506112.
7. Hammond H. K., White F. C., Buxton I. L. Increased myocardial beta-receptors and adrenergic responses in hyperthyroid pigs // Am. J. Physiol. — 1987. — 252. — P. H283—H290.
8. Klemperer J. D., Klein I. L., Ojamaa K. Triiodothyronine therapy lowers the incidence of atrial fibrillation after cardiac operations // Ann. Thorac. Surg. — 1996. — 61. — P. 1323—1327.
9. Klemperer J. D., Zelano J., Helm R. E. Triiodothyronine improves left ventricular function without oxygen wasting effects after global hypothermic ischemia // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. — 1995. — 109. — P. 457—465.
10. Knobel M. Which Is the Ideal Treatment for Benign Diffuse and Multinodular Non-Toxic Goiters? // J. Endocrinol. Invest. — 2016. — 39. — P. 357—73. doi.10.1007 s40618-015-0391-7.
11. Kolesnikova E., Potapenko A. Effect of the cardiometabolic risk factors on vascular aging in patients with non-alcoholic fatty liver disease concomitant with subclinical hypothyroidism // Georgian Medical News. — 2017. — N 9 (270). — P. 69—75.
12. Malik F. S., Mehra M. R., Uber P. A., Park M. H., Scott R. L., Van Meter C. H. Intravenous thyroid hormone supplementation in heart failure with cardiogenic shock // J. Card. Fail. — 1999. — 5. — P. 31—37.
13. Moruzzi P., Doria E., Agostoni P. G. Medium-term effectiveness of L-thyroxine treatment in idiopathic dilated cardiomyopathy // Am. J. Med. — 1996. — 101. — P. 461—467.
14. No authors listed. The Coronary Drug Project Study // JAMA. — 1972. — 220. — P. 996—1008.
15. Novitzky D., Fontanet H., Snyder M. Impact of triiodothyronine on the survival of high-risk patients undergoing open heart surgery // Cardiology. — 1996. — 87. — P. 509—555.
16. Novitzky D. Novel actions of thyroid hormone. The role of triiodothyronine in cardiac transplantation // Thyroid. — 1996. — 6. — P. 531—536.
17. Pingitore A., Galli E., Barison A. et al. Acute effects of triiodothyronine (T3) replacement therapy in patients with chronic heart failure and low-T3 syndrome. a randomized, placebo-controlled study // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2008. — 93. — P. 1351—1358.
18. Ponikowski P., Voors A. A., Anker S. D. et al., ESC Scientific Document Group. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2016. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC // Eur. Heart J. — 2016. — 8. — 123 p. doi.10.1093 eurheartjehw128.
19. Ranasinghe A. M., Quinn D. W., Pagano D. et al. Glucose-insulin-potassium and tri-iodothyronine individually improve hemodynamic performance and are associated with reduced troponin I release after on-pump coronary artery bypass grafting // Circulation. — 2006. — 114 (suppl.). — P. I-245—I-250.
20. Youhua Zhang, Dedkov E. I., Lee B. et al. Thyroid hormone replacement therapy attenuates atrial remodeling and reduces atrial fibrillation inducibility in a rat myocardial infarction — heart failure Model // J. Card. Fail. — 2014. — December. 20 (12). — P. 1012—1019. doi.10.1016j.cardfail. 2014.10.003.

С. М. Пивовар [1], Ю. С. Рудик [2], Л. В. Паніна [2]

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

[2] Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Можливість застосування левотироксину у хворих із серцевою недостатністю

Мета — вивчити вплив застосування левотироксину на перебіг серцевої недостатності у пацієнтів з автоімунним тиреоїдитом.

Матеріали та методи. У дослідження було залучено 218 хворих із серцевою недостатністю (СН) на тлі післяінфарктного кардіосклерозу. Із них 109 (50,0 %) у зв'язку з гіпотиреозом, котрий розвинувся на тлі автоімунного тиреоїдиту, протягом 2 років до залучення в дослідження отримували левотироксин (ЛТ) в індивідуально підібраних дозах та на момент залучення в дослідження мали еутиреоїдний стан. Визначали рівень тиреотропного гормону, вільних трийодтироніну і тироксину, реверсивного трийодтироніну. Проводили ехокардіоскопію та ультразвукове дослідження щитоподібної залози. Вивчали перебіг СН протягом 2 років.

Результати. Хворі, котрі отримували ЛТ, порівняно з пацієнтами, які не застосовували цей препарат, мали менші розміри (кінцеводіастолічний і кінцевосистолічний) та об'єм (кінцеводіастолічний і кінцевосистолічний) лівого шлуночка (ЛШ) та на 22,9 % більшу величину фракції викиду (ФВ) ЛШ ($p = 0,0001$), нижчий на 26,3 % сироватковий рівень N-термінального фрагмента мозкового натрійуретичного пептиду ($p = 0,009$). У підгрупі хворих, які приймали ЛТ у дозі від 0,1 до 0,69 мкг/кг маси тіла, ФВ ЛШ не відрізнялася від такої пацієнтів, котрі не застосовували цей препарат. При використанні дози 0,7—1,19 мкг/кг маси тіла ФВ ЛШ була більшою порівняно з пацієнтами, які не приймали ЛТ (на 37,9 %), та хворими, які отримували ЛТ у дозі 0,1—0,33 мкг/кг маси тіла (на 36,9 %). Найвищою ФВ ЛШ була у пацієнтів, які приймали ЛТ у дозі > 1,20 мкг/кг маси тіла. Прийом ЛТ протягом 2 років знижував ризик повторної госпіталізації з приводу декомпенсації СН (відношення шансів — 0,490 (95 % довірчий інтервал: 0,281—0,857), $p = 0,018$). За допомогою ROC-аналізу встановлено, що ризик повторної госпіталізації хворих на СН з приводу декомпенсації захворювання знижувався при застосуванні ЛТ у дозі > 0,53 мкг/кг маси тіла (чутливість — 56,62 %, специфічність — 60,98 %, $p = 0,016$).

Висновки. Застосування ЛТ у пацієнтів з автоімунним тиреоїдитом при СН мало дозозалежний позитивний вплив на ФВ ЛШ. Найбільше значення ФВ ЛШ зареєстрували у хворих, які приймали ЛТ у дозі > 1,2 мкг/кг маси тіла. Використання ЛТ у дозі > 0,53 мкг/кг маси тіла при нетоксичному зобі сприяло статистично значущому зниженню частоти повторної госпіталізації у зв'язку з декомпенсацією СН протягом 2 років.

Ключові слова: серцева недостатність, автоімунний тиреоїдит, левотироксин, фракція викиду, перебіг захворювання.

С. Н. Пивовар [1], Ю. С. Рудык [2], Л. В. Панина [2]

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

[2] Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

Возможность применения левотироксина у больных с сердечной недостаточностью

Цель — изучить влияние применения левотироксина на течение сердечной недостаточности у пациентов с аутоиммунным тиреоидитом.

Материалы и методы. В исследование было включено 218 больных с сердечной недостаточностью (СН) на фоне постинфарктного кардиосклероза. Из них 109 (50,0 %) в связи с гипотиреозом, развившимся на фоне аутоиммунного тиреоидита, в течение 2 лет до включения в исследование получали левотироксин (ЛТ) в индивидуально подобранных дозах и на момент включения в исследование имели эутиреоидное состояние. Определяли уровень тиреотропного гормона, свободных трийодтиронина и тироксина, реверсивного трийодтиронина. Проводили эхокардиоскопию и ультразвуковое исследование щитовидной железы. Изучали течение СН в течение 2 лет.

Результаты. Больные, получавшие ЛТ, по сравнению с пациентами, которые не применяли этот препарат, имели меньшие размеры (конечнодиастолический и конечносистолический) и объем (конечнодиастолический и конечносистолический) левого желудочка (ЛЖ) и на 22,9 % больше величину фракции выброса (ФВ) ЛЖ ($p = 0,0001$), ниже на 26,3 % сывороточный уровень N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида ($p = 0,009$). В подгруппе больных, принимавших ЛТ в дозе от 0,1 до 0,69 мкг/кг массы тела, ФВ ЛЖ не отличалась от таковой пациентов, которые не применяли этот препарат. При использовании дозы 0,7—1,19 мкг/кг массы тела ФВ ЛЖ была больше по сравнению с пациентами, которые не принимали ЛТ (на 37,9 %), и больными, получавшими ЛТ в дозе 0,1—0,33 мкг/кг массы тела (на 36,9 %). Наибольшей ФВ ЛЖ была у пациентов, принимавших ЛТ в дозе > 1,20 мкг/кг массы тела. Прием ЛТ в течение 2 лет снижал риск повторной госпитализации по поводу декомпенсации СН (отношение шансов — 0,490 (95 % доверительный интервал: 0,281—0,857), $p = 0,018$). С помощью ROC-анализа установлено, что риск повторной госпитализации больных с СН по поводу декомпенсации заболевания снижался при применении ЛТ в дозе > 0,53 мкг/кг массы тела (чувствительность — 56,62 %, специфичность — 60,98 %, $p = 0,016$).

Выводы. Применение ЛТ у пациентов с аутоиммунным тиреоидитом при СН имело дозозависимое положительное влияние на ФВ ЛЖ. Наибольшее значение ФВ ЛЖ зарегистрировали у больных, принимавших ЛТ в дозе > 1,2 мкг/кг массы тела. Использование ЛТ в дозе > 0,53 мкг/кг массы тела при нетоксичном зобе способствовало статистически значимому снижению частоты повторной госпитализации в связи с декомпенсацией СН в течение 2 лет.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, аутоиммунный тиреоидит, левотироксин, фракция выброса, течение заболевания.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Pyvovar S. M., Rudyk Yu. S., Panina L. V. The possibility of using the levothyroxine in patients with heart failure // Український терапевтичний журнал. — 2021. — № 3. — С. 5—10. http://doi.org/10.30978/UTJ2021-3-5.
- Pyvovar SM, Rudyk YuS, Panina LV The possibility of using the levothyroxine in patients with heart failure. Ukrainian Therapeutic Journal. 2021;3:5-10. http://doi.org/10.30978/UTJ2021-3-5.

DOI: http://doi.org/10.30978/UTJ2021-3-11
УДК 616.12-008.331.1-092:616.379-008.9

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

Associations of METS-IR insulin resistance index with components of cardiometabolic risk in patients with hypertension

V. A. Chernyshov, A. O. Nesen, O. V. Babenko

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

Objective — to accurate some possible associations of insulin resistance (IR) index METS-IR with blood pressure (BP) level, parameters of visceral obesity (VO), values of lipid, carbohydrate and uric exchange in persons with essential hypertension (EH) who were the representatives of nonorganized population of Kharkov's region.

Materials and methods. The retrospective study included some data about 165 patients (pts) — 74 (44.8 %) females and 91 (55.1 %) males aged to 20—65 years old (an average age is 56.42 ± 1.18 years old) with EH of I—II stages who had been examined and undergone treatment in the clinics of the L. T. Mala National Therapy Institute of NAMS of Ukraine (Kharkiv). Uncomplicated EH in pts included in the study was combined with the components of cardiometabolic risk (CMR) such as excessive body mass (EBM), VO, intolerance to glucose, hyperuricemia, nonalcoholic fatty liver disease and dyslipoproteinemia). The persons with type 2 diabetes mellitus were excluded from the study. Among anthropometric measures derived from the history cases there was body mass index (BMI) and based on it some parameters of VO such as body fat percentage (BFP), total fat mass (TFM) and fat mass index (FMI). The data about pts' BP as well as data about serum glucose and uric acid (UA) levels had been also taken from the history cases. For analysis of lipid exchange state the characteristics of pts' lipid profile measured by enzyme method on analyser such as total cholesterol (TC), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), triglycerides (TG), very-low density lipoprotein cholesterol (VLDL-C), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), coefficient of atherogenity (CA) and non-high-density lipoprotein cholesterol (non-HDL-C) as a difference between TC and HDL-C were derived from the history cases. The values of lipid ratios reflected a functional state of lipid transport systems such as direct cholesterol transport system, reverse cholesterol transport system and system of lipoprotein lipolysis which were closely associated with IR had been calculated additionally.

Results. It was established that in persons with EH combined with EBM and VO included in the study the secondary lipid abnormalities increased CMR more significantly than glycemia and uricemia and it was confirmed by correlations of METS-IR index with lipid exchange values and lipid ratios characterized the state of direct cholesterol transport system, reverse cholesterol transport system and system of lipoprotein lipolysis. The pts with EH and VO compared with persons who had EBM are shown to have more significant pathological deviations in the system of lipoprotein lipolysis of TG-containing VLDL promoted a reduction in HDL synthesis and reverse cholesterol transport disorder and combined with elevation of METS-IR index.

As a whole independently on IR there were no significant correlations of METS-IR index with BP level, serum glucose and parameters of VO such as BMI, BFP, TFM and FMI in pts with EBM and VO included in the study. There was a weak association between METS-IR index and serum concentration of UA ($r = 0.337$; $p = 0.004$ in pts with EBM and $r = 0.301$; $p = 0.004$ in pts with VO). But in the case of IR presence in persons with EBM some associations of METS-IR index with age ($r = 0.391$; $p = 0.029$), BFP ($r = 0.544$; $p = 0.002$), TFM ($r = 0.436$; $p = 0.014$), FMI ($r = 0.513$; $p = 0.003$) and serum UA level ($r = 0.443$; $p = 0.013$) were found.

Conclusions. METS-IR index for CMR evaluation and confirmation of IR presence is concluded to be worth calculated in persons without type 2 diabetes mellitus and BMI > 25 kg/m^2 who had hypertriglyceridemia and/or low HDL-C independently on glycemia level.

Key words:
cardiometabolic risk, insulin resistance, metabolic factors, association.

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Несен Андрій Олексійович

д. мед. н., зав. відділу клінічної епідеміології неінфекційних захворювань

http://orcid.org/0000-0002-0834-0216

E-mail: therapy@amnu.gov.ua

Стаття надійшла до редакції 8 вересня 2021 р.

It is known that cardiometabolic risk (CMR) is a risk of cardiovascular disease (CVD), components of which are classical risk factors (FR) in combination with the additional contribution of metabolic syndrome (MS) and/or insulin resistance (IR) [3, 14—16]. It is believed that if the patient has common FR of type 2 diabetes mellitus (DM) and CVD, such as overweight, visceral obesity (VO), IR, hyperglycemia, dyslipoproteinemia (DLP), arterial hypertension (AH), the presence of aggravating classical FR, such as smoking, hypodynamics, malnutrition, age, sex, race, hereditary predisposition, inflammation, hypercoagulation increases the total CMR (also the risk for both type 2 DM and CVD) [2]. In turn, IR increases CMR through its associations with other FR ща CVD, such as VO, hypertension, hyperuricemia (HUE), DLP, type 2 DM [20].

In addition to calculating the HOMA-IR index (homeostasis model assessment of insulin resistance), which characterizes the state of IR in the liver, triglyceride-glucose (TyG) index, which is the natural logarithm of the product of glucose levels (mg/dL) and triglycerides (TG) (serum) on an empty stomach, divided into 2 [12, 13].

It is known that in people without type 2 DM serum TG on an empty stomach and the ratio of TG to high-density lipoproteins cholesterol (HDL-C) are positively and closely associated with IP, so these two indicators are recommended as surrogate markers of IP [5]. The lipid ratio of TG/HDL-C should be used to detect individuals with IR at a body mass index (BMI) ≥ 25 kg/m^2 [19]. As shown by the results of many studies, increasing the concentration of TG in the serum and reducing the content of HDL-C may be factors of IR. This is due to the fact that hypertriglyceridemia (HTG) increases the risk of tissue contact with free fatty acids (FFA) due to accelerated intravascular lipoprotein lipolysis of TG under the influence of heparin-activated lipoprotein lipase (LPL). Due to the mechanism of oxidative stress, excess FFA in the circulation leads to the emergence of IP [11].

In recent years, it has been known a new IR index, METS-IR (metabolic score for insulin resistance), that has been reported for use in assessing CMR in healthy individuals and individuals with CVD, and is also proposed for use in screening studies for determined tissue sensitivity to insulin. It is the best informative, and when calculating it, simple and accessible indicators in clinical practice are taken into account. These indicators are closely associated with IP (glucose levels, TG, HDL-C on an empty stomach and the value of BMI of the user) [6].

However, how the values of the METS-IR index are associated with indicators that characterize other components of the CMR remains little studied.

Thus, the purpose of the current study is to clarify the probable associations of the METS-IR index with blood pressure (BP), VO parameters, lipid, carbohydrate and purine metabolism in hypertensive patients — members of the unorganized population of the Kharkiv region.

Materials and methods

The retrospective study according to case histories included the results of a survey of 165 patients — 74 (44.8 %) women and 91 (55.1 %) men aged 20 to 65 years (mean age 56.42 ± 1.18) with I—II stages of AH, who were examined and treated in the clinic of the Government Institution «L. T.Malaya Therapy National Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» (Kharkiv). Uncomplicated AH in all subjects was combined with metabolic FR of CVD (overweight, VO, impaired glucose tolerance (IGT), GUE, non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and DLP). At inpatient examination of patients the overweight was detected in 72 (43.6 %), VO in 93 (56.4 %), IGT in 4 (2.4 %), HUE in 22 (13.3 %), NAFLD in 149 (90.3 %) and DLP in 145 (87.9 %) persons. According to the glucose tolerance test (GTT), 24 (14.5 %) subjects had high fasting blood plasma glucose (FPG) (6.1—6.9 mmol/L). The study did not involve persons with coronary heart disease, type 2 diabetes mellitus (DM) and a history of cardiovascular complications (myocardial infarction, stroke, thromboembolism, resuscitation after cardiac arrest). 57 (34.5 %) men (METS-IR index > 2.46 units) and 39 (23.6 %) women (METS-IR index > 2.32 units) had high CMR.

Data from anthropometric measurements were selected from the medical histories, in particular, BMI, which was calculated by doctors according to a standard formula as the ratio of body weight (kg) to height (m) squared. For overweight was taken BMI 25—29.9 kg/m^2, for obesity — BMI > 30 kg/m^2.

To diagnose VO the Percent Body Fat (PBF) was additionally calculated by the formulas [23]:

for men: $1.2 \cdot BMI + 0.23 \cdot Age - 16.2$;

for women: $1.2 \cdot BMI + 0.23 \cdot Age - 5.4$.

In men, the presence of VO was confirmed at the value of PBF > 25 %, in women — at PBF > 32 % [24].

The Body Fat Mass (BFM) was calculated by the formula [23]:

$$BFM = BMI \cdot Body\ weight\ (kg)/100.$$

Fat Mass Index (FMI) as an indicator of the contribution of adipose tissue to the value of BMI was found by the formula [19]:

$$FMI\ (kg/m^2) = PBF \cdot BMI/100.$$

Taking into account the PBF selected for men and women at VO and the upper limit of the normal value of BMI (24.9 kg/m^2), the presence of VO in male was

confirmed at FMI > 6.2 kg/m^2, and in female — at FMI > 7.9 kg/m^2.

Data on uric acid (UA) content in serum, which was determined by the phosphorus-tungsten method, were also removed from case histories. GUE considered an increase in the level of UA in women over 0.360 mmol/L and over 0.420 mmol/L in men [2].

To analyze the state of lipid metabolism the data were taken from the case histories, according to levels of lipid profile indicators in venous blood taken from the ulnar vein in the morning on an empty stomach, not earlier than 12 hours after the last meal and then processed enzymatically by autoanalyzer. The lipid profile of patients contained 6 indicators of lipid metabolism: total cholesterol (TC), HDL-C, TG, very low-density lipoprotein cholesterol (VLDL-C), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and the atherogenic coefficient (AC).

Criteria for DLP in the examined patients were considered levels of TC > 5.0 mmol/L, TG > 1.7 mmol/L, HDL-C < 1.0 mmol/L in men and HDL-C < 1.3 mmol/L in women and LDL-C > 3.0 mmol/L [9].

For a more detailed description of lipid metabolism the content of cholesterol in the composition of non-HDL-C (difference between the levels of TC and HDL-C) was additionally determined and the values of lipid ratios covering the functioning of lipid transport systems were calculated: direct transport systems of cholesterol (LDL-C/HDL-C and non-HDL-C/TC), reverse transport of cholesterol (LDL-C/HDL-C, AC, TC/HDL-C) and lipoprotein lipolysis systems (TG/HDL-C), which are closely associated with IP [8].

The METS-IR index was calculated by the formula [6]:

$$\text{METS-IR} = \ln [(2 \cdot \text{FPG (mg/dL)} + \text{TG (mg/dL)}) \cdot \text{BMI(kg/m}^2\text{)}] / \ln [\text{HDL-C (mg/dL)}],$$

where FPG (mg/dL) = 18 · FPG (mmol/L);
TG (mg/dL) = 88.6 · TG (mmol/L);
HDL-C (mg/dL) = 38.7 · HDL-C (mmol/L).

Taking into account the diagnostic criteria of MS according to the definition of the International Diabetes Federation (2009) [4], including TG ≥ 1.7 mmol/L (150 mg/dL), FPG ≥ 5.6 mmol/L (100 mg/dL), HDL-C for men < 1.04 mmol/L (40 mg/dL) and < 1.3 mmol/L (50 mg/dL) for women, as well as taking into account the value of BMI beginning from > 25 kg/m^2 for overweight), CMR in men was considered elevated at METS-IR > 2.46 units, and in women — at METS-IR > 2.32 units.

Because patients with type 2 DM were not included in the study, oral GTT data were selected from case histories to confirm in the case of fasting hyperglycemia (6.1—6.9 mmol/L) high FPG or IPT. If according to the results of oral GTT 2 hours after ingestion of 75 g of glucose, its level in the blood did not exceed 7.8 mmol/L, the presence of high FPG was noted, if the glycemic level was in the range of 7.8—11.0 mmol/L, confirmed IPT [1].

Data on patients' blood pressure, which was measured by the method of SM Korotkov. Indicators of office systolic and diastolic blood pressure (SBP and DBP, respectively) were analyzed.

In order to prevent drugs' impact on the parameters analyzed in the study the survey data were selected from case histories of patients before prescribing them drug therapy.

Statistical processing of the survey results was performed by creating an electronic database using the program «Microsoft Office Excel 2003» and «Statistica 20.0». Quantitative characteristics for samples corresponding to the Gaussian distribution are presented as M ± m (where «M» is the arithmetic mean, «m» is the arithmetic mean error). Quantitative characteristics for samples of the distribution, which differed from normal, are presented in the form of median (Me) and interquartile range (LQ — lower quartile, UQ — upper quartile). A parametric criterion (Student's T-test) and a nonparametric Mann-Whitney U-test were used to test the hypothesis of equality of the median of two independent samples. The analysis of the relationships between the samples was performed using the Pearson correlation coefficient. Pearson's criterion χ^2 was used to compare groups by frequency of symptoms. Differences at $p < 0.05$ were considered statistically significant.

Results and discussions

In general, in the groups of persons with AH — representatives of the unorganized population of the Kharkiv region with overweight (n = 72) and VO (n = 93) among the common FR of CVD and IR were the following: smoking (5 (6.9 %) and 16 (17, 2 %) of cases, respectively), menopause (in 34 (47.2 %) and 33 (35.5 %) women, respectively) and NAFLD in 58 (80.5 %) and 91 (97.8 %) patients, respectively). High FPG as a pre-diabetic form of hyperglycemia syndrome (high FPG and IPT), which is formed and proceeds on the background of MS, occurred among people with VO compared to patients with overweight not much more often (15 (16.1 %) cases against 9 (12.5 %)) respectively). It is known that in persons with high FPG additional FR of CVD may be hyperinsulinemia (GI) and IR [17, 18]. The most important role in the progression of IR and the occurrence of hyperglycemia in MS is played by VO [10].

Comparative analysis of visceral fat accumulation in patients with AH depending on BMI (Table 1)

Table 1. Comparative characteristics of the components of cardiometabolic risk in persons with arterial hypertension who had overweight and visceral obesity (M ± m)

Indicator	Overweight (n = 72)	Visceral obesity (n = 93)
Age, years	56.68 ± 1.39	56.17 ± 0.97
SBP, mm Hg	170.14 ± 1.45	171.61 ± 1.10
DBP, mm Hg	100.76 ± 0.94	101.77 ± 0.69
BMI, kg/m^2	27.92 ± 0.15	33.21 ± 0.30*
PBF, %	36.13 ± 0.86	40.77 ± 0.78*
BFM, kg	28.89 ± 0.59	39.44 ± 0.83*
FMI, kg/m^2	10.10 ± 0.26	13.65 ± 0.35*
FPG, mmol/L	5.19 ± 0.10	5.38 ± 0.07
UA, mmol/L	0.316 ± 0.083	0.336 ± 0.077
TC, mmol/L	5.69 ± 0.16	5.53 ± 0.13
HDL-C, mmol/L	1.27 ± 0.04	1.14 ± 0.03**
TG, mmol/L	1.54 ± 0.09	1.85 ± 0.11***
VLDL-C, mmol/L	0.69 ± 0.04	0.83 ± 0.05***
LDL-C, mmol/L	3.74 ± 0.14	3.55 ± 0.12
AC	3.71 ± 0.17	4.02 ± 0.15
Non-HDL-C, mmol/L	4.42 ± 0.15	4.39 ± 0.13
Non-HDL-C/TC	0.77 ± 0.01	0.78 ± 0.01
TC/HDL-C	4.71 ± 0.17	5.03 ± 0.15
LDL-C/ HDL-C	3.10 ± 0.14	3.24 ± 0.13
TG/HDL-C	1.36 ± 0.11	1.73 ± 0.11***
METS-IR, units	2.36 ± 0.02	2.49 ± 0.02*

The difference from the persons with overweight is statistically significant: * $p < 0.001$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.05$.

shows that as the BMI (from overweight to obesity) in those involved in the study, there was a probable increase in PBF, BFM and FMI ($p < 0,001$ for of all studied indicators), which is obviously associated with an increase in the mass of visceral fat accumulation. It is known that VO always intensifies the processes of lipolysis, which leads to a significant increase in the content of FFA in the blood, which enters the liver through the portal vein, are used for gluconeogenesis, which leads to increased glucose production by the liver [21]. In our study, the mean FPG levels of individuals with overweight (5.19 ± 0.10 mmol/L) and VO (5.38 ± 0.07 mmol/L) did not differed significantly and corresponded to the state of normoglycemia. In this case, individuals with VO as a whole in the group compared with patients with overweight, were characterized by a significantly higher value of the METS-IR index (2.49 ± 0.02 vs. 2.36 ± 0.02 units, respectively; $p < 0.001$), and hence, a more pronounced IP. All this indicates a sufficient compensatory GI in people with VO, when insulin is released in sufficient quantities to transform all the glucose produced in the liver into glycogen, while the level of glycemia does not increase.

Under VO conditions, the liver uses FFA not only for gluconeogenesis, but also for the synthesis of TG, which is confirmed in our study by a higher content of TG in the serum of persons with VO compared with persons with overweight (1.85 ± 0.11 mmol/L vs. 1.54 ± 0.09 mmol/L; $p = 0.028$). Similar differences were found for the concentration of cholesterol in the composition of VLDL transporting TG in the blood (0.83 ± 0.05 mmol/L vs. 0.69 ± 0.04 mmol/L; $p = 0.028$). In our study, patients with AH and VO had significantly lower serum HDL-C levels compared with those with overweight (1.14 ± 0.03 mmol/L vs. 1.27 ± 0.04 mmol/L, respectively; $p < 0.01$). It is known that the level of HDL-C in the blood reflects the balance between the rate of formation and excretion of HDL particles. The rate of excretion or clearance of HDL particles from the bloodstream in VO is increased, due to structural changes in HDL associated with their overload of TG, which are formed in the liver from FFA and secreted into the blood as part of VLDL. In obese individuals, the activity of the cholesterol-carrying ester protein is also increased, by which cholesterol esters from HDL particles are transferred to TG-containing LDL, and TG is transferred to HDL particles, which leads to depletion of HDL to cholesterol and enrichment to TG. Hepatic LPL, whose activity is increased in VO, hydrolyzes TG-enriched HDL particles, converting the latter into remnants, the so-called lipolytically modified HDL. Some of the remnant HDL is converted into normal HDL particles, but most of it is excreted by the kidneys or absorbed by the liver, where it is catabolized and released into the intestine from the bile [3, 14–16].

The increase in serum TG concentration in combination with the decrease in serum HDL-C in subjects with AH and VO was accompanied by a probable increase in the lipid ratio of TG/HDL-C compared with patients with overweight (1.73 ± 0.11 vs. 1.36 ± 0.11 units, respectively; $p = 0.02$). Since individuals with type 2 DM were not included in the study, it can be assumed that the increase in the lipid ratio of TG/HDL-C, which is closely associated with IR, indicates an increase in the latter against the background of increased BMI from overweight to obesity.

There were no significant differences in age, SBP and DBP levels, fasting serum glucose, UA, TC, LDL-C, non-HDL-C and the values of the lipid ratios of non-HDL-C/TC, TC/HDL-C, LDL-C/HDL-C and AC, which is essentially the ratio of non-HDL-C/HDL-C in the study subjects with AH, overweight and VO (see Table 1). The data obtained indicate the absence of probable differences

Table 2. Pearson's correlation of the METS-IR index with the indicators of lipid, carbohydrate and purine metabolism in patients with arterial hypertension who had overweight and visceral obesity regardless of insulin resistance

Indicator	Overweight (n = 72)	Visceral obesity (n = 93)
HDL-C	–0.926*	–0.915*
TC	0.631*	0.444*
VLDL-C	0.631*	0.443*
AC	0.701*	0.637*
Non-HDL-C/TC	0.666*	0.610*
TC/HDL-C	0.704*	0.638*
LDL-C/HDL-C	0.584*	0.438*
TG/HDL-C	0.806*	0.725*
Glucose	0.089	0.235***
UA	0.337**	0.301**

* p < 0.001; ** p < 0.01; *** p < 0.05.

Table 3. Pearson's correlation of the METS-IR index with the level of blood pressure, BMI; indicators of fat accumulation in patients with arterial hypertension who had overweight and visceral obesity regardless of insulin resistance

Indicator	Overweight (n = 72)	Visceral obesity (n = 93)
SBP	0.155	0.046
DBP	0.010	0.014
BMI	0.216	0.268*
PBF	0.302**	0.167
BFM	0.252**	0.135
FMI	0.263**	0.026

* p < 0.01; ** p < 0.05.

in the dysfunction of the systems of direct (non-HDL-C, non-HDL-C/TC, LDL-C/HDL-C) and reverse transport of cholesterol (AC, TC/HDL-C, LDL-C/HDL-C) comparing lipid metabolism in patients with overweight and VO. All this indicates the similarity of the phenotypes of overweight and VO as components of CMR in the study of persons with AH and their difference in more pronounced disorders in the system of lipoprotein lipolysis of TG-containing VLDL, which reduce HDL formation and are combined with an increase in METS-IR index in patients with VO.

Analysis of correlations of the METS-IR index with some indicators of lipid, carbohydrate and purine metabolism in patients with AH who had overweight and VO (Table 2) shows that in both cases, elevated CMR is associated with disorders in

Table 4. Indicators of lipid, carbohydrate and purine metabolism in patients with arterial hypertension depending on the presence of insulin resistance a ccording to the METS-IR index (M ± m)

Indicator	With IR (n = 96)	Without IR (n = 69)
TC, mmol/L	5.62 ± 0.21	5.55 ± 0.18
HDL-C, mmol/L	1.01 ± 0.02	1.45 ± 0.04*
TG, mmol/L	2.00 ± 0.15	1.27 ± 0.06*
VLDL-C, mmol/L	0.90 ± 0.07	0.57 ± 0.03*
LDL-C, mmol/L	3.71 ± 0.18	3.53 ± 0.17
AC	4.56 ± 0.22	2.83 ± 0.14*
Non-HDL-C, mmol/L	4.61 ± 0.20	4.10 ± 0.17
Non-HDL-C/TC	0.81 ± 0.01	0.73 ± 0.01*
TC/HDL-C	5.56 ± 0.22	3.83 ± 0.14**
LDL-C/HDL-C	3.67 ± 0.18	2.43 ± 0.13*
TG/HDL-C	1.98 ± 0.16	0.87 ± 0.06*
Glucose, mmol/L	5.35 ± 0.10	5.22 ± 0.13
METS-IR, units	2.55 ± 0.02	2.26 ± 0.02*
UA, mmol/L	0.336 ± 0.053	0.310 ± 0.011

The difference from the persons with insulin resistance is statistically significant: * p < 0.001; ** p < 0.05.

the direct and reverse transport of cholesterol and lipoprotein lipolysis. There was a weak correlation between the METS-IR index and serum glucose and UA in both overweight and VO patients. Similarly, in general, the groups involved in the study of persons with overweight and VO found a weak correlation of METS-IR index with the levels of SBP and DBP and anthropometric indicators that characterize overweight and VO (BMI, PBF, BFM and FMI), despite the probable differences between the last (Tables 1 and 3). All this indicates a greater contribution of secondary disorders of lipid metabolism than glycemia and uricemia in the CMR in involved in the study persons with overweight and VO.

Given the relationship between the METS-IR index and CMR and tissue sensitivity to insulin, which has been established in recent years [7, 20], we analyzed the differences between lipid, carbohydrate and purine metabolism depending on the presence of IR according to the METS-IR index.

The rates were compared among men and women with IR, in whom the values of the METS-IR index were greater than 2.46 and 2.32 units respectively (n = 96) and among men and women without IR who had METS-IR index values less than the selected 2.46 and 2.32 units (n = 69) (Table 4).

The data obtained indicate that the presence of IR is compared with its absence for a large index

of METS-IR associated with a probable decrease in HDL-C and an increase in serum TG concentration and, accordingly, VLDL-C ($p < 0.001$). No significant differences in the levels of TC, LDL-C and non-HDL-C in the comparison groups is explained by the presence of small dense LDL particles in blood during IR, these particles are impoverished in cholesterol and enriched in apolipoprotein B (ApoB). They together with the increased amount of ApoB-containing LDL and VLDL and the reduced concentration of HDL cause the atherogenicity of secondary DLP, which is inherent in IR in overweight and VO [6]. The group of clients with IR according to the METS-IR index was found from the groups of comparison of pronounced disorders in the systems of direct (non-HDL-C, non-HDL-C/TC, LDL-C/HDL-C), reverse (HDL-C, AC, HDL-C), LDL-C/HDL-C) transport of cholesterol and lipoprotein lipolysis of TG-containing LDL (TG, LDL-C, HDL-C, TG/HDL-C), which are closely associated with IR [5, 8]. In our case, a significant increase (2.3 times) in the lipid ratio of TG/HDL-C in patients with IR according to the METS-IR index compared with persons without IR ($p < 0.001$) indicates a decrease in the contribution of lipoprotein lipolysis of TG-containing LDL in the formation of HDL, which can be observed in IR, which initiates secondary disorders of lipid metabolism in overweight and VO. Today it is believed that an increase in the lipid ratio of TG/HDL-C due to changes in its components may indicate a deterioration in tissue sensitivity to insulin [8]. In our study, this is confirmed by probable differences in METS-IR index in the two comparison groups (with IR, the average value of METS-IR 2.55 ± 0.02 units corresponded to the selected criteria for its presence in men (> 2.46 units) and women (> 2.32 units)). The levels of glucose and UA in groups of patients with and without IR probably did not differ and were characterized by normoglycemia and normouricaemia in terms of mean values. Normoglycemia on the one hand, due to the exclusion from the study of patients with type 2 DM, and on the other — almost the same low incidence of high FPG (14.6 % in the group of patients with IR versus 14.5 % in the group of persons without IR; $p > 0.05$). Moreover, in the conditions of IR the state of normoglycemia can be maintained for a long time by compensatory GI [18]. Normouricemia on average in the comparison groups is explained by a small number of cases of HUE among men (7.3 % of patients with IR versus 5.9 % of patients without IR; $p > 0.05$) and women (11.5 % vs. 5.7 %, respectively; $p < 0.01$).

A more in-depth analysis of the comparative characteristics of the CMR components in patients with AH who had overweight and VO depending on the presence of IR according to the METS-IR index (Table 5) revealed that all studied groups of patients showed similarity in age and levels of SBP and DBP ($p > 0.05$), as well as the content in the serum of fasting glucose, UA, TC and LDL-C ($p > 0.05$). Given that mean glucose and UA levels were normal, it can be assumed that elevated SBP and DBP are associated with age and mean levels of cholesterol > 5.0 mmol/L and LDL-C > 3.0 mmol/L because it is known that with age such components of DLP phenotype, as TC and LDL-C are closely correlated with the degree of vascular endothelial dysfunction and the absolute value of systemic blood pressure [7]. Similar in the concentration of non-HDL-C were also patients with overweight with both the presence and absence of IR according to the METS-IR index ($p > 0.05$). Even in patients with a mean METS-IR index of 2.24 ± 0.02 units the mean concentration of non-HDL-C in fasting serum was 4.24 ± 0.19 mmol/L. This serum content of non-HDL-C refers to signs of atherogenicity of secondary DLP and may be associated with high CMR, in which the level of non-HDL-C > 2.6 mmol/L [9].

Patients with overweight and IR had significantly ($p = 0.04$) higher BMI than patients without IR. Probable differences in all anthropometric indicators related to the accumulation of fat in the body and its distribution in relation to muscle tissue (BMI, BPBF, BFM, FMI) were found both for persons with IR and without it when comparing the levels of BMI in groups (overweight compared to VO). Only patients with VO, regardless of IR, showed similarity in BMI, PBF, BFM and FMI ($p > 0.05$).

Similarity in the general phenotype of disorders of lipid metabolism, in particular such components as dysfunction of the direct and reverse transport systems of cholesterol and lipoprotein lipolysis, as well as in the METS-IR index was demonstrated by patients with IR and without it when comparing overweight with VO ($p > 0.05$).

Therefore, as shown in Table 5, probable differences in most indicators of lipid metabolism and lipid ratios that characterize the state of lipid transport systems and lipoprotein lipolysis and indicate a slowdown of the last one in combination with dysfunction of the direct and reverse transport systems of cholesterol determine factors such as BMI (overweight or VO) and the presence of IR. All this indicates the common mechanisms of disorders of lipid metabolism in overweight and VO and their significant contribution to increasing the value of the METS-IR index due to HTG and reducing the content of cholesterol in HDL.

According to the data obtained, the METS-IR index should be determined in individuals without type 2 DM with a BMI > 25 kg/m^2 and HTG and/or

Table 5. Comparative characteristics of the components of cardiometabolic risk in patients with arterial hypertension who had overweight and visceral obesity depending on the presence of insulin resistance according to the METS-IR index (M ± m)

Indicator	Overweight (n = 72)		Visceral obesity (n = 93)	
	With insulin resistance (n = 31)	Without insulin resistance (n = 41)	With insulin resistance (n = 65)	Without insulin resistance (n = 28)
Age, years	57.23 ± 2.14	56.27 ± 1.85	55.57 ± 1.10	57.57 ± 1.93
SBP, mm Hg	172.74 ± 2.34	168.17 ± 1.79	171.08 ± 1.36	172.86 ± 1.83
DBP, mm Hg	100.65 ± 1.39	100.85 ± 1.28	101.77 ± 0.80	101.79 ± 1.34
BMI, kg/m^2	28.27 ± 0.21	27.65 ± 0.20**	33.60 ± 0.39$^{\#}$	32.31 ± 0.39$^{\#}$
PBF, %	36.52 ± 1.31	35.83 ± 1.16	40.76 ± 0.92$^{\#\#}$	40.80 ± 1.45$^{\#\#\#}$
BFM, kg	29.00 ± 0.82	28.81 ± 0.83	40.13 ± 1.06$^{\#}$	37.84 ± 1.25$^{\#}$
FMI, kg/m^2	10.34 ± 0.39	9.92 ± 0.34	13.82 ± 0.44$^{\#}$	13.27 ± 0.60$^{\#}$
Glucose, mmol/L	5.30 ± 0.14	5.10 ± 0.13	5.40 ± 0.07	5.34 ± 0.14
UA, mmol/L	0.328 ± 0.013	0.306 ± 0.010	0.345 ± 0.093	0.314 ± 0.013
TC, mmol/L	5.66 ± 0.25	5.71 ± 0.20	5.59 ± 0.18	5.40 ± 0.17
HDL-C, mmol/L	1.02 ± 0.03	1.47 ± 0.05*	1.01 ± 0.02	1.44 ± 0.04*
TG, mmol/L	1.93 ± 0.17	1.24 ± 0.06*	2.08 ± 0.14	1.30 ± 0.07*
VLDL-C, mmol/L	0.87 ± 0.08	0.56 ± 0.02*	0.94 ± 0.06	0.57 ± 0.03*
LDL-C, mmol/L	3.80 ± 0.21	3.69 ± 0.18	3.63 ± 0.15	3.37 ± 0.16
AC	4.66 ± 0.27	3.00 ± 0.14*	4.55 ± 0.17	2.80 ± 0.14*
non-HDL-C, mmol/L	4.64 ± 0.24	4.24 ± 0.19	4.58 ± 0.17	3.96 ± 0.16**
non-HDL-C/TC	0.81 ± 0.01	0.74 ± 0.01*	0.81 ± 0.01	0.72 ± 0.01*
TC/HDL-C	5.65 ± 0.27	4.00 ± 0.14*	5.56 ± 0.17	3.80 ± 0.14*
LDL-C/HDL-C	3.77 ± 0.21	2.59 ± 0.13*	3.61 ± 0.15	2.38 ± 0.13*
TG/HDL-C	1.98 ± 0.20	0.90 ± 0.06*	2.08 ± 0.13	0.93 ± 0.07*
METS-IR, units	2.52 ± 0.02	2.24 ± 0.02*	2.58 ± 0.02	2.29 ± 0.02*

The difference from the persons with insulin resistance within the same weight group is statistically significant: * $p < 0.001$; ** $p < 0.05$.

The difference from the persons with overweight with the same condition of insulin resistance is statistically significant: $^{\#}$ $p < 0.001$; $^{\#\#}$ $p < 0.01$; $^{\#\#\#}$ $p < 0.05$.

low serum HD-C, even with normoglycemia, which may be due to compensatory GI.

Data from the correlation analysis of the METS-IR index with age, blood pressure, BMI, fat accumulation in patients with AH and IR who had overweight and VO (Table 6) suggest that with age in patients with overweight the relationship of IR with visceral fat is determined mainly by PBF, FMI and to a lesser extent BFM, and at VO this interrelation can be essentially weakened or almost lost because of activation of lipolysis of fatty accumulations.

This assumption is confirmed by the data in Table 7, which indicate a weakening of the correlation between the METS-IR index and the level of TG (VLDL-C) in VO compared with overweight. It is likely that lipolysis of visceral fat in both overweight and VO retains pronounced disorders in the reverse transport system of cholesterol (correlation coefficient of METS-IR with HDL-C is respectively $r = -0.855$ at overweight and $r = -0.825$ at VO ($p < 0.001$)) due to disorders of lipoprotein lipolysis of TG-containing VLDL (correlation coefficients of the METS-IR index with the lipid ratio of TG/HDL-C at overweight $r = +0.773$ ($p < 0.001$) and at VO $r = +0.613$ ($p < 0.001$) indicate the preservation of a strong correlation).

The correlation between the METS-IR index and the serum content of UA in patients with overweight ($r = 0.443$; $p = 0.013$) indicates the participation of FFA (correlation coefficient of the METS-IR index with TG is $r = 0.578$; $p < 0.001$), formed due to lipolysis fat accumulation in the synthesis of liver of UA [2, 14].

The weak correlation between the METS-IR index and SBP and DBP levels is likely due to the similarity of all subjects in the study with the mean blood pressure ($p > 0.05$) (see Table 5). On the other hand, it can be explained by the lack of probable differences in the studied indicators, which make up the formula for calculating METS-IR index, among

Table 6. Pearson's correlation of the METS-IR index with age, blood pressure, BMI, fat accumulation in patients with arterial hypertension and IR who had overweight and visceral obesity

Indicator	Overweight (n = 31)	Visceral obesity (n = 65)
Age	0.391**	0.074
SBP	0.092	0.168
DBP	0.259	0.070
BMI	0.070	0.278**
PBF	0.54*	0.205
BFM	0.436**	0.088
FMI	0.513*	0.072

* p < 0.01; ** p < 0.05.

Table 7. Pearson's correlation of the METS-IR index with some indicators of lipid, carbohydrate and purine metabolism in patients with arterial hypertension and IR who had overweight and visceral obesity

Indicator	Overweight (n = 31)	Visceral obesity (n = 65)
HDL-C	–0.855*	–0.825*
TG	0.578*	0.296***
VLDL-C	0.579*	0.295***
AC	0.470**	0.389**
non-HDL-C/TC	0.388***	0.303***
TC/HDL-C	0.484**	0.388**
LDL-C/HDL-C	0.266	0.200
TG/HDL-C	0.773*	0.613*
Glucose	0.018	0.249***
UA	0.443***	0.243

* p < 0.001; ** p < 0.01; *** p < 0.05.

groups of patients similar in the average levels of SBP and DBP. Thus, there were no significant differences in serum glucose levels regardless of BMI in the subjects, no significant differences in BMI in patients with VO and IR and without it, the presence of similar mean serum HDL-C in insulinresistant individuals with overweight and VO ($p > 0.05$) and similar levels of HDL-C in patients without IR with overweight and VO (see Table 5).

Conclusions

In subjects involved in the study with AH combined with overweight and VO the secondary disorders of lipid metabolism increase CMR to a greater extent than glycemia and uricemia, as evidenced by correlations of the METS-IR index with lipid metabolism and lipid ratios that characterize the state of systems of direct (non-HDL-C, non-HDL-C/TC, LDL-C/HDL-C), reverse (HDL-C, AC, TC/HDL-C, LDL-C/HDL-C) transport of cholesterol and lipoprotein lipolysis (TG, VLDL-C, HDL-C, TG/HDL-C).

Patients with AH and VO have more pronounced disorders in the system of lipoprotein lipolysis of TG-containing LDL, compared with those with overweight, which contribute to the reduction of HDL formation and impaired reverse transport of cholesterol, which are combined with an increase in the METS-IR index.

To assess CMR and the presence of IR, the METS-IR index should be determined in individuals without type 2 DM with a BMI > 25 kg/m^2, which is combined with HTG and/or low serum HDL-C, regardless of blood glucose levels.

Conflicts of interest: none.

Authorship contributions: conception and design, drafting the article, critical revision of the article — V. C.; acquisition of data — A. N., O. B., analysis and interpretation of data— V. C., A. N., O. B.; translation into English — O. B.

References

1. Рунихин А. Ю. Синдром гипергликемии в практике кардиолога // Кардиол. — 2005. — № 10. — С. 85—90.
2. Чернишов В. А., Єрмакович І. І. Ліпідні асоціації гіперурикемії у пацієнтів з кардіометаболічним ризиком // Кардиол.: от науки к практике. — 2018. — № 1 (30). — С. 23—40.
3. Чернышов В. А., Ермакович И. И. Поваренная соль или углеводы, содержащиеся в пищевых продуктах: что больше повышает кардиометаболический риск? // Кардиол.: от науки к практике. — 2018. — № 4 (33). — С. 72—84.
4. Alberti K. G., Eckel R. H., Grundy S. M. et al. Harmonizing the Metabolic Syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity // Circulation. — 2009. — Vol. 120, N 16. — P. 1640—1645. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644.
5. Al-Mahmood A. K., Afrin S. F., Hoque N. Dyslipidemia in insulin resistance: cause or effect // Bangladesh J. Med. Bichem. — 2014. — Vol. 7, N 1. — P. 27—31. https://dx.doi.org/10.3329/bjmb.v7i1.18576.
6. Bello-Chavolla O. Y., Almeda-Valdes P., Gomez-Velasco D. et al. METS-IR, a novel score to evaluate insulin sensitivity, is predictive of visceral adiposity and incident type 2 diabetes // Eur. J. Endocrinol. — 2018. — Vol. 178. — P. 533—544. https://doi.org/10.1530/EJE-17-0883.

7. Drapala A., Sikora M., Ufnal M. Statins, the renin-angiotensin-aldosterone system and hypertension — a tale of another beneficial effect of statins // J. Renin. Angiotensin. Aldosteron. Syst. — 2014. — Vol. 15, N 3. — P. 250—258. doi: 10.177/1470320314531058. Epub 2014 Jul 18.
8. Du T., Yuan G., Zhang M. et al. Clinical usefulness of lipid ratios, visceral adiposity indicators, and the triglyceride and glucose index as risk markers of insulin resistance // Cardiovasc. Diabetol. — 2014. — Vol. 13. — P. 146—155. https://www.cardiab.com/content/13/1/146.
9. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. The Task Force for the management of dyslipidemias of the European Atherosclerosis Society (EAS) // Eur. Heart J. — 2020. — Vol. 41. — P. 111—188. doi: 10.1093/eur.heartj/ehz 455.
10. Gastaldelli A. I., Gaggini M., De Fronzo R. A. The role of adipose tissue insulin resistance in the natural history of type 2 diabetes: results from the San Antonio Metabolism Study // Diabetes. — 2017. — Vol. 66. — P. 815—822. https://doi.org/10.2337/db16-1167.
11. Govers E. Obesity and insulin resistance are the central issues in prevention of and care for comorbidities // Healthcare. — 2015. — Vol. 3. — P. 408—416. doi: 10.3390/healthcare3020408.
12. Hosseini S. M. Triglyceride-glucose index simulation // JCBR. Spring 2017. — Vol. 1, N 1. — P. 11—16. doi: 10.18869/acadpub.jcbr.1.1.11.
13. Kyung-A Shin. Triglyceride and glucose (TyG) index is a clinical surrogate marker for the diagnosis of metabolic syndrome // Biomed. Sci. Let. — 2017. — Vol. 23, N 4. — P. 348—354. https://doi.org/10.15616/BSL.2017.23.4.348.
14. Nesen A. O., Chernyshov V. A., Babenko O. V. et al. Peculiarities of influence of risk factors and cardiometabolic disorders on the course of hypertension with comorbid complications // Ukrainian Therapeutic Journal — 2021. — N 2. — P. 5—13. http://doi.org/10.30978/UTJ - -19.
15. Nesen A., Shkapo V., Chernyshov V., Valentinova I. The interconnection of insulin resistance indices with metabolic factors of cardiovascular risk in patients with hypertension // Metabolism Clinical and Experimental. — 2021. — Vol. 116. — P. 83.
16. Nesen A., Zlatkina V., Chernyshov V. et al. The severity of insulin resistance in hypertensive patients depending on triglyceride-glucose index // 22nd European Congress of Endocrinology (eECE 2020), 5—9 September 2020 / BIOSCIENTIFICA — Vol. 70. — AEP400. www.endocrine.org.
17. Park Ch., Guallar E., Linton J. A. et al. Fasting glucose level and the risk of incident atherosclerotic cardiovascular diseases // Diabetes Care. — 2013. — Vol. 36, N 7. — P. 1988—1993. doi: 10.2337/dc12-1577.
18. Thomas D. D., Corkey B. E., Istfan N. W., Apovian C. M. Hyperinsulinemia: an early indicator of metabolic dysfunction // J. Endocr. Soc. — 2019. — Vol. 3, N 9. — P. 1727—1747. doi: 10.1210/jes.2019-00065.
19. 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, N 5. — P. 2253—2260. doi: 10.3305/nh.2015.31.5.8625.
20. Wang F., Han L., Hu D. Fasting insulin, insulin resistance and risk of hypertension in the general population: a meta-analysis // Clinica Chimica Acta. — 2017. — Vol. 464. — P. 57—63. https://doi.org/10.1016/j.cca.2016.11.009.
21. Wueest S., Item F., Lucchini F. C. et al. Mesenteric fat lipolysis mediates obesity-associated hepatic steatosis and insulin resistance // Diabetes. — 2016. — Vol. 65. — P. 140—148. https://doi.org/10.2337/db15-0941.
22. Yu X., Wang L., Zhang W. et al. Fasting triglycerides and glucose index is more suitable for the identification of metabolically unhealthy individuals in the Chinese adult population: A nationwide study // J. Diabetes Investig. — 2019. — Vol. 10. — P. 1050—1058. doi: 10.1111/jdi.12975.
23. 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.
24. 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, N 7. — P. 591—600. doi: 10.1590/s0100-879×2012007500059.

В. А. Чернишов, А. О. Несен, О. В. Бабенко

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

Асоціації індексу інсулінорезистентності METS-IR зі складовими кардіометаболічного ризику у пацієнтів з гіпертонічною хворобою

Мета — уточнити можливі асоціації індексу інсулінорезистентності (ІР) METS-IR з рівнем артеріального тиску (АТ), параметрами вісцерального ожиріння (ВО), показниками ліпідного, вуглеводного і пуринового обміну в осіб з гіпертонічною хворобою (ГХ) — представників неорганізованої популяції Харківського регіону.

Матеріали та методи. Проведено ретроспективне дослідження даних 165 пацієнтів (74 (44,8 %) жінок і 91 (55,1 %) чоловіка віком від 20 до 65 років (середній вік — (56,42 ± 1,18) року) з ГХ I—II стадії, які перебували на обстеженні та лікуванні в клініці Національного інституту терапії імені Л. Т. Малої НАМН України. Неускладнена ГХ поєднувалася зі складовими кардіометаболічного ризику (КМР) (надлишковою масою тіла (НМТ), ВО, порушенням толерантності до глюкози, гіперурикемією, неалкогольною жировою хворобою печінки та дисліпопротеїнемією). Осіб з цукровим діабетом 2 типу в дослідження не залучали. Із історій хвороби пацієнтів вибирали дані антропометричних вимірювань, зокрема індекс маси тіла (ІМТ), на підставі якого за відомими формулами обчислювали параметри ВО (відсоток жирових відкладень (ВЖВ), загальна маса жиру (ЗМЖ), індекс маси жиру (ІМЖ)), а також дані про АТ, виміряний за методом С. М. Короткова, вміст глюкози і сечової кислоти (СК) у сироватці крові, визначений відповідно глюкозооксидазним і фосфорновольфрамовим методами. Аналіз стану ліпідного обміну проведено за показниками ліпідного профілю (загальний холестерин (ЗХС), холестерин ліпопротеїнів високої густини (ХС ЛПВГ), тригліцериди (ТГ), холестерин ліпопротеїнів дуже низької густини (ХС ЛПДНГ), холестерин ліпопротеїнів низької густини (ХС ЛПНГ), коефіцієнт атерогенності (КА), холестерин (ХС) не-ЛПВГ (різниця між ЗХС і ХС ЛПВГ)). Також обчислювали величину ліпідних співвідношень, за якими можна оцінити функціонування ліпідотранспортних систем (прямого транспорту ХС, зворотного транспорту ХС і ліпопротеїнліполізу), що тісно асоціюються з ІР.

Результати. Встановлено, що в осіб з ГХ у поєднанні з НМТ і ВО вторинні порушення ліпідного обміну більшою мірою, ніж глікемія та урикемія, підвищують КМР, що підтверджується кореляцією індексу METS-IR з показниками ліпідного обміну і ліпідними співвідношеннями, які характеризують стан систем прямого, зворотного транспорту

ХС та ліпопротеїнліполізу. Показано, що у пацієнтів з ГХ і ВО порівняно з особами, що мають НМТ, спостерігаються виразніші розлади в системі ліпопротеїнліполізу ТГ-вмісних ЛПДНГ, які призводять до зменшення утворення ЛПВГ, порушення зворотного транспорту ХС та поєднуються з підвищенням індексу METS-IR. Незалежно від ІР суттєвих кореляцій індексу METS-IR з рівнем АТ, сироватковим вмістом глюкози, параметрами ВО (ІМТ, ВЖВ, ЗМЖ, ІМЖ) в осіб з НМТ і ВО не виявлено. Зафіксовано слабку асоціацію індексу METS-IR із сироватковим вмістом СК (r = 0,337; p = 0,004 для НМТ і r = 0,301; p = 0,004 для ВО). Однак за наявності ІР в осіб з НМТ виявлено асоціації індексу METS-IR з віком (r = 0,391; p = 0,029), ВЖВ (r = 0,544; p = 0,002), ЗМЖ (r = 0,436; p = 0,014), ІМЖ (r = 0,513; p = 0,003) і вмістом у крові СК (r = 0,443; p = 0,013).

Висновки. Індекс METS-IR для оцінки КМР і наявності ІР доцільно визначати в осіб без цукрового діабету 2 типу з ІМТ > 25 кг/м^2, гіпертригліцеридемією і/або низьким вмістом ХС ЛПВГ у сироватці крові незалежно від рівня глікемії.

Ключові слова: кардіометаболічний ризик, інсулінорезистентність, метаболічні чинники, асоціація.

В. А. Чернышов, А. А. Несен, О. В. Бабенко

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

Ассоциации индекса инсулинорезистентности METS-IR с составляющими кардиометаболического риска у пациентов с гипертонической болезнью

Цель — уточнить возможные ассоциации индекса инсулинорезистентности (ИР) METS-IR с уровнем артериального давления (АД), параметрами висцерального ожирения (ВО), показателями липидного, углеводного и пуринового обмена у лиц с гипертонической болезнью (ГБ) — представителей неорганизованной популяции Харьковского региона.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное исследование данных 165 пациентов (74 (44,8 %) женщин и 91 (55,1 %) мужчины в возрасте от 20 до 65 лет (средний возраст — (56,42 ± 1,18) года)) с ГБ I—II стадии, находившихся на обследовании и лечении в клинике Национального института терапии имени Л. Т. Малой НАМН Украины. Неосложненная ГБ сочеталась с составляющими кардиометаболического риска (КМР) (избыточной массой тела, ВО, нарушением толерантности к глюкозе, гиперурикемией, неалкогольной жировой болезнью печени и дислипопротеинемией). Лиц с сахарным диабетом 2 типа в исследование не включали. Из историй болезни пациентов отбирали данные антропометрических измерений, в частности индекс массы тела (ИМТ), на основании которого по известным формулам рассчитывали параметры ВО (процент жировых отложений (ПЖО), общая масса жира (ОМЖ), индекс массы жира (ИМЖ)), а также данные об АД, измеренном по методу С. Н. Короткова, уровне глюкозы и мочевой кислоты (МК) в сыворотке крови, определенном соответственно глюкозооксидазным и фосфорновольфрамовым методами. Анализ состояния липидного обмена проведен по показателям липидного профиля пациентов, измеренным ферментативным методом на автоанализаторе (общий холестерин (ОХС), холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицериды (ТГ), холестерин липопротеинов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП), холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), коэффициент атерогенности (КА), холестерин (ХС) не-ЛПВП (разница между ОХС и ХС ЛПВП). Также вычисляли величины липидных соотношений, по которым можно оценить функционирование липидотранспортных систем (прямого транспорта ХС, обратного транспорта ХС и липопротеинлиполиза), которые тесно ассоциируются с ИР.

Результаты. Установлено, что у лиц с ГБ в сочетании с избыточной массой тела и ВО вторичные нарушения липидного обмена в большей степени, чем гликемия и урикемия, повышают КМР, что подтверждается корреляцией индекса METS-IR с показателями липидного обмена и липидными соотношениями, характеризующими состояние систем прямого (ХС не-ЛПВП, ХС не-ЛПВП/ОХС, ХС ЛПНП/ХС ЛПВП), обратного (ХС ЛПВП, КА, ОХС/ХС ЛПВП, ХС ЛПНП/ХС ЛПВП) транспорта ХС и липопротеинлиполиза (ТГ, ХС ЛПОНП, ХС ЛПВП, ТГ/ХС ЛПВП). Показано, что у пациентов с ГБ и ВО по сравнению с лицами, имеющими избыточную массу тела, наблюдаются более выраженные патологические отклонения в системе липопротеинлиполиза ТГ-содержащих ЛПОНП, которые приводят к уменьшению образования ЛПВП, нарушению обратного транспорта ХС и сочетаются с повышением индекса METS-IR. Независимо от ИР существенных корреляций индекса METS-IR с уровнем АД, содержанием глюкозы в сыворотке крови, параметрами ВО (ИМТ, ПЖО, ОМЖ, ИМЖ) у лиц с избыточной массой тела и ВО не выявлено. Зафиксирована слабая ассоциация индекса METS-IR с содержанием МК в сыворотке крови (r = 0,337; p = 0,004 для избыточной массы тела и r = 0,301; p = 0,004 для ВО). Однако при наличии ИР у лиц с избыточной массой тела выявлены ассоциации индекса METS-IR с возрастом (r = 0,391; p = 0,029), ПЖО (r = 0,544; p = 0,002), ОМЖ (r = 0,436; p = 0,014), ИМЖ (r = 0,513; p = 0,003) и содержанием в крови МК (r = 0,443; p = 0,013).

Выводы. Индекс METS-IR для оценки КМР и наличия ИР целесообразно определять у лиц без сахарного диабета 2 типа с ИМТ > 25 кг/м^2, гипертриглицеридемией и/или низким содержанием ХС ЛПВП в сыворотке крови независимо от уровня гликемии.

Ключевые слова: кардиометаболический риск, инсулинорезистентность, метаболические факторы, ассоциация.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Chernyshov V. A., Nesen A. O., Babenko O. V. Associations of METS-IR insulin resistance index with components of cardiometabolic risk in patients with hypertension // Український терапевтичний журнал. — 2021. — № 3. — С. 11—20. http://doi.org/10.30978/UTJ2021-3-11.
- Chernyshov VA, Nesen AO, Babenko OV Associations of METS-IR insulin resistance index with components of cardiometabolic risk in patients with hypertension. Ukrainian Therapeutic Journal. 2021;3:11-20. http://doi.org/10.30978/UTJ2021-3-11.

DOI: http://doi.org/10.30978/UTJ2021-3-21
УДК 616.61:616.379-008.64-092:616-006.327

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

Вміст фактора росту фібробластів-23 у сироватці крові хворих на діабетичну нефропатію та його прогностична роль у розвитку ураження нирок

І. І. Топчій,
Ю. С. Якименко,
В. Ю. Гальчинська,
П. С. Семенових

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

Мета — визначити рівень фактора росту фібробластів-23 (FGF-23) у сироватці крові хворих на діабетичну нефропатію у поєднанні з гіпертонічною хворобою та вивчити його прогностичну роль при діабетичній нефропатії.

Матеріали та методи. Обстежено 86 пацієнтів з діабетичною нефропатією і гіпертонічною хворобою, 29 хворих на гіпертонічну хворобу та 30 здорових осіб (контрольна група). Швидкість клубочкової фільтрації розраховували за формулою CKD-EPI (KDIGO 2012). Вміст FGF-23 у сироватці крові визначали імуноферментним методом, концентрацію кальцію та фосфору — з використанням набору реагентів фірми «Cormay» (Польща). Прогностичну роль FGF-23 вивчали за допомогою ROC-аналізу.

Результати. У пацієнтів з діабетичною нефропатією у поєднанні з гіпертонічною хворобою рівень FGF-23 вище порівняно з хворими на гіпертонічну хворобу ($p < 0,001$) та практично здоровими особами ($p < 0,001$). У пацієнтів з коморбідною патологією відзначено прогресивне підвищення вмісту FGF-23, яке залежало від стадії захворювання. Найвищий рівень FGF-23 виявлено у хворих на діабетичну нефропатію IV стадії та гіпертонічну хворобу. Установлено наявність кореляційних зв'язків між концентрацією FGF-23 та рівнем фосфору і показниками функціонального стану нирок у хворих на діабетичну нефропатію та гіпертонічну хворобу. Отримано дані щодо прогностичної ролі FGF-23 при коморбідності діабетичної нефропатії та гіпертонічної хвороби. Визначено прогностично несприятливий для розвитку нефропатії рівень FGF-23 у сироватці крові.

Висновки. Отримані дані свідчать про доцільність визначення FGF-23 у сироватці крові хворих на діабетичну нефропатію як раннього діагностичного маркера мінеральних порушень та прогнозу розвитку нефропатії.

Ключові слова:
фактор росту фібробластів, діабетична нефропатія, мінеральний обмін.

В Україні цукровий діабет (ЦД) посідає третє місце за поширеністю після серцево-судинних та онкологічних захворювань. За прогнозами епідеміологів, до 2035 р. кількість хворих на ЦД зросте до 592 млн. Найчастішим ускладненням ЦД є діабетична нефропатія (ДН), яка специфічно уражує тубуло-інтерстиціальну тканину, клубочки нирок та призводить до розвитку термінальної ниркової недостатності.

Поєднання ДН з гіпертонічною хворобою (ГХ) значно погіршує прогноз пацієнтів з коморбідною патологією через активацію патогенетичних механізмів ураження судин, серця та нирок, що прискорює прогресування хвороби. Неминучим наслідком ураження нирок при ДН є порушення мінерального обміну. Відомо, що в складному механізмі регуляції фосфорно-кальцієвого обміну беруть участь не лише паратиреоїдний гормон (ПТГ) і вітамін D, а також метаболічно-активні речовини — фосфатоніни.

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Якименко Юлія Сергіївна

к. мед. н., мол. наук. співр. відділу профілактики та лікування хвороб нирок при коморбідних станах

E-mail: kardio-dok@ukr.net

Стаття надійшла до редакції 14 червня 2021 р.

Ключовий гормон у регуляції кальцієво-фосфатного гомеостазу — фактор росту фібробластів-23 (FGF-23). Цей гормон виявлено на початку 2000-х років у хворих на автосомний домінантний гіпофосфатемічний рахіт [6], який характеризується підвищенням рівня фосфору в крові, що призводить до затримки росту і деформації кісток [3, 10].

У фізіологічних умовах FGF-23 підтримує баланс між вмістом фосфору та його екскрецією нирками шляхом блокади натрій-фосфатного ко-транспортера NaPi2a та NaPi2c в епітелії проксимальних канальців, впливає на рівень вітаміну D завдяки інгібуванню 1α-гідроксилази.

Згідно з останніми даними літератури, гіперфосфатемія провокує підвищення продукції остеоцитами FGF-23. Доведено, що FGF-23 інгібує реабсорбцію фосфору в проксимальних канальцях, збільшуючи його виділення, що пригнічує секрецію ПТГ на початкових стадіях захворювання нирок. Прогресуюче зниження функції нирок призводить до зменшення відповіді на підвищений рівень FGF-23 і вміст фосфору в крові залишається високим [4, 16, 19]. Фізіологічна адаптація має вирішальне значення для підтримки балансу фосфору та кальцію на ранніх стадіях нефропатії. Порушення мінерального обміну може мати негативний вплив, зокрема на серцево-судинну систему, призводячи до прогресування кальцифікації коронарних судин та підвищення рівня смертності таких хворих [7, 12].

Таким чином, нині актуальним є дослідження FGF-23 — нового ендокринного регулятора ниркового метаболізму фосфору та кальцію, який можна розглядати як важливий маркер розвитку і прогресування ДН на тлі ГХ. Однак прогностичну, діагностичну та терапевтичну цінність FGF-23 вивчено недостатньо, тому необхідно провести додаткові дослідження у цих напрямах.

Мета роботи — визначити рівень FGF-23 у сироватці крові хворих на діабетичну нефропатію у поєднанні з гіпертонічною хворобою та вивчити його прогностичну роль при діабетичній нефропатії.

Матеріали та методи

Дослідження проведено у клініці Національного інституту терапії імені Л. Т. Малої НАМН України (ліцензія МОЗ України — Медична практика АЕ № 197294 діє з 06.06.2013 р.).

Лабораторні дослідження виконано в лабораторії біохімічних та імуноферментних методів дослідження з клінічною морфологією Національного інституту терапії імені Л. Т. Малої НАМН України. Позитивні результати незалежного аудиту на відповідність системи вимірювання вимогам ДСТУ ISO 10012 : 2005 засвідчені свідоцтвами № 01-0173/2018 від 21.12.2018 р., № 01-0175/2018 від 21.12.2018 р. та № 01-0172 від 21.12.2018 р.

Дослідження виконані з дотриманням міжнародних стандартів щодо участі людини в біологічних та медичних дослідженнях, етики виконання досліджень та взяття біоматеріалу. Пацієнти підписали інформовану згоду на участь у дослідженні. Дослідження відповідає принципам Гельсінської декларації, прийнятої Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації (1964—2000), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1947), положенням ВООЗ, Міжнародної ради медичних наукових товариств, Міжнародного кодексу медичної етики (1983) та законам України.

Обстежено 86 пацієнтів з ДН і ГХ та 29 хворих на ГХ віком від 46 до 78 років (середній вік — (58,4 ± 5,6) року). Контрольну групу утворено з 30 здорових осіб.

Критеріями залучення пацієнтів були наявність ДН та ГХ, підписання інформованої згоди на участь у дослідженні, критеріями вилучення — вік < 18 років, вагітність, декомпенсація ЦД, симптоматична АГ, наявність первинної патології нирок (сечокам'яна хвороба, інфекції сечовивідних шляхів, уроджені аномалії нирок), термінальна стадія ниркової недостатності, тяжкі захворювання печінки, злоякісні новоутворення, захворювання системи крові, непідписання інформованої згоди на участь у дослідженні.

Проводили ретельне клінічне обстеження хворих: вивчення анамнезу, об'єктивних даних, вимірювали артеріальний тиск. Лабораторні дослідження передбачали виконання клінічних аналізів крові та сечі, визначення мікроальбумінурії, показників ліпідного спектру, рівня загального білка, глюкози, креатиніну та сечовини в крові. Стан компенсації ЦД оцінювали за концентрацією глікованого гемоглобіну HbA1c методом іонообмінної хроматографії з використанням набору реагентів виробництва «Human» (Німеччина).

Ліпідний спектр крові (загальний холестерин (ЗХС), холестерин ліпопротеїдів високої густини (ЛПВГ), тригліцериди (ТГ)) визначали ферментативним методом.

Протеїнурію визначали методом Робертса-Стольнікова.

Функцію нирок оцінювали шляхом розрахунку швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) за формулою CKD-EPI (KDIGO 2012).

Вміст FGF-23 у сироватці крові визначали імуноферментним методом за допомогою стандартних планшетів фірми «Biomedica» (Австрія),

концентрацію кальцію та фосфору в сироватці крові — з використанням набору реагентів фірми «Cormay» (Польща).

Статистичний аналіз отриманих даних проводили з використанням пакета статистичних програм SPSS 19,0. Дані описової статистики наведено у вигляді медіани та міжквартильного інтервалу (Me [Q1—Q3]). Нормальність розподілу показників перевіряли за критерієм Шапіро — Уїлка. Для порівняння двох незалежних вибірок використовували непараметричний U-критерій Манна — Уїтні, для порівняння двох залежних вибірок — непараметричний критерій Вілкоксона. Оцінку зв'язку між рядами кількісних показників проводили за допомогою коефіцієнта рангової кореляції Спірмана (R). Вплив факторів оцінювали за критерієм Краскела — Уолліса. За допомогою ROC-аналізу розраховували cut-off значення показників. Результати вважали статистично значущими за умови, що $p < 0,05$.

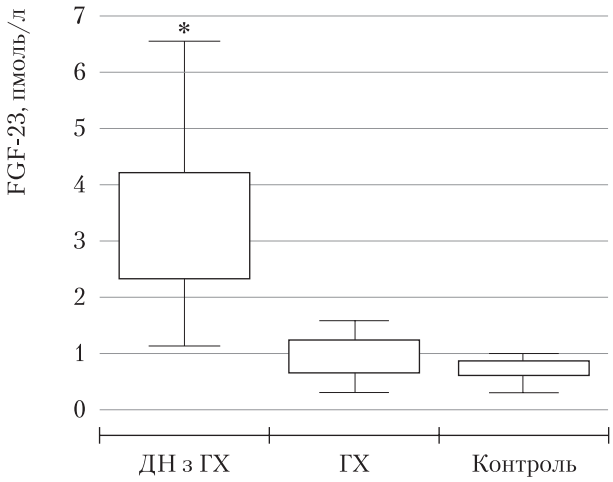
Результати та обговорення

За результатами нашого дослідження виявлено статистично значуще зростання концентрації FGF-23 у хворих на ДН і ГХ порівняно з контрольною групою (3,740 [2,962; 4,570] та 0,762 [0,628; 0,845] пмоль/л відповідно, $p < 0,001$). У хворих на ГХ вміст FGF-23 становив у середньому 0,827 [0,685; 1,234] пмоль/л ($p > 0,05$). При цьому концентрація досліджуваного показника у хворих на ДН у поєднанні з ГХ була статистично значущо вищою, ніж у пацієнтів з ГХ ($p < 0,001$) (рис. 1).

Згідно з літературними даними, FGF-23 синтезується у кістковій тканині та у фізіологічних умовах істотно впливає на складні механізми регуляції мінерального обміну. Відомо, що FGF-23 впливає на натрій-фосфатний ко-транспортер NaPi2a та NaPi2c у проксимальних канальцях нирок, пригнічує продукцію 1α-гідроксилази, впливаючи на вітамін D, інгібує екскрецію інтестинального натрій-фосфатного транспортера NPT2b. Великий спектр фізіологічних ефектів FGF-23 дає змогу підтримувати та регулювати фосфорно-кальцієвий метаболізм. Імовірно, в умовах дисбалансу цієї системи у відповідь на підвищений вміст фосфору в крові активується каскад процесів, спрямованих на зниження гіперфосфатемії шляхом підвищення продукції FGF-23 остеоцитами [18].

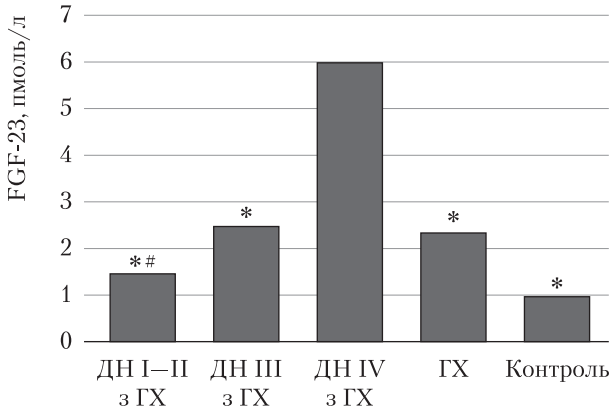
Аналіз результатів дослідження вмісту FGF-23 у сироватці крові хворих на ДН на тлі ГХ виявив статистично значуще зростання концентрації цього показника вже на початкових стадіях нефропатії ($p < 0,04$) (рис. 2). Так, у хворих на ДН I—II стадії у поєднанні з ГХ концентрація FGF-23 підвищувалася порівняно з контрольною групою (1,455 [1,208; 1,801] і 0,766 [0,628; 0,845] пмоль/л відповідно). Прогресування ДН супроводжувалося більшим зростанням вмісту FGF-23. Найбільше підвищення досліджуваного показника виявлено на пізніх стадіях захворювання, зокрема у хворих на ДН III стадії у поєднанні з ГХ — до 2,470 [2,108; 2,915] пмоль/л ($p < 0,001$), у пацієнтів з ДН IV стадії та ГХ — до 5,980 [5,420; 6,870] пмоль/л ($p < 0,001$). Вміст FGF-23 у сироватці крові хворих на ДН у поєднанні з ГХ статистично значущо був вищим в усіх групах з різними стадіями нефропатії порівняно з групою пацієнтів з ГХ ($p < 0,001$) (див. рис. 2).

Щоб виявити можливі взаємозв'язки FGF-23 та показників мінерального обміну при ДН



* Статистично значуща різниця щодо пацієнтів з ізольованою ГХ та з контролем ($p < 0,001$).

Рис. 1. Концентрація FGF-23 у сироватці крові



* Статистично значуща різниця ($p < 0,001$) щодо ДН IV з ГХ
\# Статистично значуща різниця ($p < 0,001$) щодо ДН III з ГХ

Рис. 2. Концентрація FGF-23 у сироватці крові хворих на різних стадіях діабетичної нефропатії

у поєднанні з ГХ, вивчено вміст фосфору в крові хворих на різних стадіях ДН при коморбідності з ГХ (рис. 3).

Останні дослідження показали, що FGF-23 є основним регулятором гомеостазу фосфатів, його вміст може зростати задовго до підвищення рівня ПТГ і бути першою ознакою порушення фосфорно-кальцієвого обміну [9, 16].

На ранніх стадіях нефропатії рівень фосфору відповідає нормофосфатемії, ймовірно, завдяки підвищенню секреції FGF-23, що збільшує його кліренс у проксимальних канальцях нирок. Це припущення ґрунтується на аналізі результатів експериментальних досліджень, виконаних на тваринах, які переконливо свідчать, що дефіцит FGF-23 призводить до виникнення гіперфосфатемії незалежно від ступеня ураження нирок.

При прогресуванні нефропатії порушується адекватний механізм регуляції фосфору та кальцію. На початкових етапах захворювання FGF-23 індукує фосфатурію, зменшуючи вміст фосфору в крові, а на пізніх стадіях захворювання, незважаючи на значну продукцію цього регулятора, компенсаторний механізм виснажується. Подальше зниження функції нирок може призвести до зменшення відповіді на зростання рівня FGF-23 і вміст фосфору в крові залишається високим [8, 17].

При проведенні багатофакторного регресійного аналізу з використанням критерію Краскела-Уоліса оцінювали вплив FGF-23 на показники мінерального обміну.

За результатами проведеного дослідження у хворих на ДН FGF-23 впливав на вміст фосфору ($p < 0,001$) та кальцію ($p < 0,001$), тоді як у пацієнтів з ГХ рівень FGF-23 не впливав на показники фосфорно-кальцієвого обміну (таблиця).

Для виявлення взаємозв'язків між рівнем FGF-23 та основними клініко-лабораторними характеристиками у хворих на ДН у поєднанні з ГХ проведено кореляційний аналіз. Виявлені кореляції свідчать про тісний взаємозв'язок між показниками функціонального стану нирок та вмістом FGF-23. Підвищення показників креатиніну і протеїнурії супроводжувалося зростанням рівня FGF-23 ($R = +0,38$ та $R = +0,55$). Виявлено обернено пропорційний зв'язок між вмістом FGF-23 і ШКФ у хворих на ДН ($R = -0,43$). Прогресивне підвищення рівня FGF-23 у сироватці крові разом зі зниженням ШКФ відзначено і в інших дослідженнях [11, 14].

Відомо, що у хворих з термінальною стадією хронічної хвороби нирок рівень FGF-23 значно підвищений у відповідь на хронічне перевантаження фосфором, але підвищення вмісту FGF-23 не може компенсувати ретенції

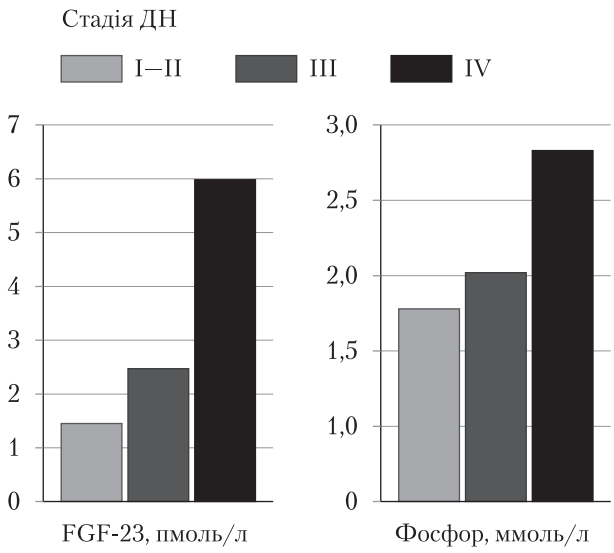


Рис. 3. Вміст FGF-23 та фосфору в периферичній крові хворих на різних стадіях діабетичної нефропатії у поєднанні з гіпертонічною хворобою

фосфору, оскільки зниження маси діючих нефронів (виснаження) обмежує можливості нирок щодо його виведення [16].

Досить сильні прямо пропорційні зв'язки виявлено між тривалістю ЦД і показником компенсації вуглеводного обміну HbA1c ($R = +0,34$ та $R = +0,64$). Жодних кореляційних зв'язків між FGF-23 і параметрами функціонального стану нирок та вуглеводного обміну не виявлено у хворих на ГХ.

Тривають пошуки ранніх маркерів діагностики ураження нирок. На початкових стадіях ДН перебігає переважно безсимптомно і часто пацієнти звертаються по допомогу на етапі ниркової недостатності.

Для визначення вмісту FGF-23, за якого починаються ранні вияви нефропатії у хворих на ДН у поєднанні з ГХ, проведено ROC-аналіз. Ранніми виявами нефропатії вважали виникнення мікроальбумінурії. Кількісну інтерпретацію результатів проводили за ROC-кривою з оцінкою показника AUC (Area under ROC curve

Таблиця. Результати багатофакторного регресійного аналізу взаємозв'язків FGF-23 та показників мінерального обміну

Показник	ДН з ГХ		ГХ	
	χ	p	χ^2	p
Фосфор	47,699	< 0,001	2,252	> 0,05
Кальцій	20,729	< 0,001	1,227	> 0,05

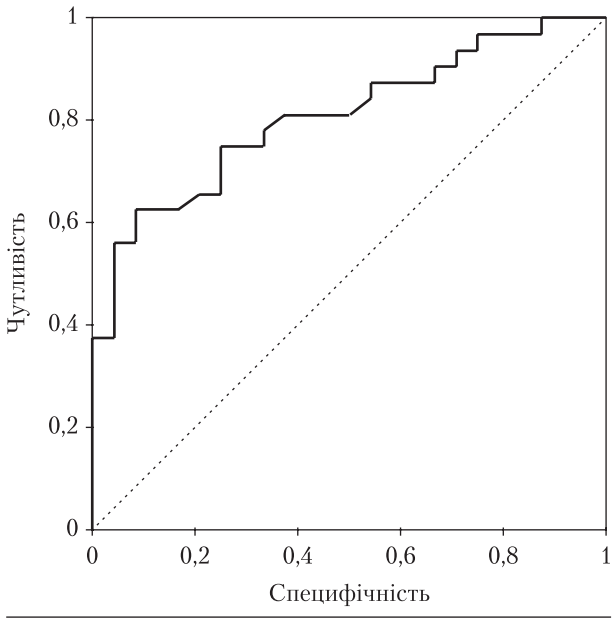


Рис. 4. Roc-крива розрахунку співвідношення рівня FGF-23 та ранніх виявів нефропатії у хворих на діабетичну нефропатію

(площа під ROC-кривою)). При значеннях AUC 0,5—0,6 прогностичні можливості моделі вважають незадовільними, при 0,6—0,7 — задовільними, при 0,7—0,8 — хорошими, при 0,8—0,9 — дуже хорошими, > 0,9 — відмінними. ROC-аналіз отриманої моделі (рис. 4) виявив хорошу якість досліджуваної моделі (AUC — 0,809 ± 0,057, 95 % довірчий інтервал — 0,698—0,921; p < 0,001).

Точкою відсікання, що вказує на формування ранніх виявів розвитку нефропатії, для показника FGF-23 у хворих на ДН у поєднанні з ГХ є значення 1,8175 (чутливість — 0,750, специфічність — 0,750). Отже, розвиток ранніх проявів нефропатії у хворих на ДН починається при рівні FGF-23 > 1,8175 пмоль/л.

Результати проведеного аналізу показали, що FGF-23 можна розглядати як незалежний предиктор розвитку нефропатії у хворих на ЦД 2 типу.

За останнє десятиліття опубліковано багато досліджень FGF-23, які розкривають його біологічну та фізіологічну дію і вплив на клінічні особливості перебігу захворювань нирок. Деякі епідеміологічні дані та експериментальні дослідження свідчать, що FGF-23 не лише діє як регулятор паратгормону, вітаміну D або фосфору, а й асоціюється з прогресуванням ниркової недостатності та ініціюванням діалізу [2, 13]. У кількох дослідженнях показано зв'язок між рівнем FGF-23 і несприятливим перебігом захворювання на всіх стадіях ХХН [1, 5, 15]. Так, у дослідженні Tangri розроблено модель прогнозу прогресування ХХН, підтверджену у 31 когорті, зокрема у 721 357 учасників із III-V стадіями ХХН, з урахуванням віку, статі, eGFR, наявності альбумінурії, вмісту кальцію, фосфату, бікарбонату і альбуміну в крові.

Таким чином, отримані нами дані вказують на важливе прогностичне значення FGF-23 у прогресуванні ушкодження нирок при ДН.

Необхідно провести додаткові дослідження в цьому напрямі для своєчасної діагностики, профілактики та лікування патології нирок при коморбідності ЦД 2 типу та ГХ.

Висновки

Виявлено статистично значуще підвищення рівня FGF-23 у сироватці крові хворих на ДН порівняно з практично здоровими особами та пацієнтами з ГХ. Установлено прогресивне зростання вмісту FGF-23 залежно від стадії нефропатії ($p < 0,05$). Уже на ранніх стадіях ураження нирок рівень FGF-23 майже вдвічі перевищує контрольні показники. Найвищий вміст FGF-23 виявлено у хворих на ДН IV стадії у поєднанні з ГХ.

Установлено обернено пропорційний зв'язок між вмістом FGF-23 і ШКФ у хворих з різними стадіями ДН у поєднанні з ГХ. Виявлені кореляції свідчать про тісний взаємозв'язок між показниками функціонального стану нирок та FGF-23. У хворих на ДН у поєднанні з ГХ вміст FGF-23 корелював з рівнем ключового показника мінерального обміну — фосфору.

При ДН прогностично несприятливий для прогресування нефропатії рівень FGF-23 у сироватці крові — понад 1,817 пмоль/л. Отримані дані свідчать про суттєву патогенетичну та прогностичну роль FGF-23 і мінерального обміну в прогресуванні ниркової дисфункції при коморбідності ДН та ГХ.

З огляду на значну поширеність ДН перспективним є подальше дослідження патофізіологічних механізмів формування ниркових та серцево-судинних ускладнень у цієї категорії хворих і пошук нових ефективних методів їх корекції.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження — І. Т.; збір матеріалу — В. Г.; збір та опрацювання матеріалу — Ю. Я., В. Г.; написання тексту — П. С.

Список літератури

1. Топчій І. І., Семенових П. С., Гальчинська В. Ю., Денисенко В. П., Якименко Ю. С. Взаємозв'язок показників запалення, фіброзу та функціонального резерву нирок у хворих на цукровий діабет 2-го типу // Актуальні проблеми сучасної медицини. — 2016. — № 3. — С. 116—120.
2. Alderson H. V., Ritchie J. P., Middleton R., Larsson A., Larsson T. E., Kalra P. A. FGF-23 and osteoprotegerin but not fetuin-A are associated with death and enhance risk prediction innon-dialysis chronic kidney disease stages 3—5 // Nephrology (Carlton). — 2016. — Vol. 21 (7). — P. 566—573. doi: 10.1111/nep.12664.
3. Bastepe M., Juppner H. Inherited hypophosphatemic disorders in children and the evolving mechanisms of phosphate regulation // Rev. Endocr. Metab. Disord. — 2008. — Vol. 9 (2). — P. 171—180. doi: 10.1007/s11154-008-9075-3.
4. Ben-Dov I. Z., Galitzer H., Lavi-Moshayoff V. et al. The parathyroid is a target organ for FGF-23 in rats // J. Clin. Invest. — 2007. — Vol. 117 (12). — P. 4003—4008. doi: 10.1172/JCI32409.
5. Bouma-de Krijger A., De Roij van Zuijdewijn C. L. M., Nube M. J., Grooteman M. P. C., Vervloet M. G. Change of FGF-23 concentrationsover time and its association with all-cause mortalityin patients treated with hemodialysis or hemodiafiltration // Clin. Kidney J. — 2020. — Vol. l46 (1). — P. 99—106. doi: 10.1093/ckj/sfaa028.
6. Consortium A. Autosomal dominant hypophosphataemicrickets is associated with mutations in FGF-23 // Nat. Genet. — 2000. — Vol. 26 (3). — P. 345—348. doi: 10.1038/81664.
7. Covic A., Kothawala P., Bernal M., Robbins S., Chalian A., Goldsmith D. Systematic review of the evidence underlying the association between mineral metabolism disturbances and risk of all-cause mortality, cardiovascular mortality and cardiovascular events in chronic kidney disease // Nephrol. Dial. Transplant. — 2009. — Vol. 24 (5). — P. 1506—1523. doi: 10.1093/ndt/gfn613.
8. Farías-Basulto A., Martínez-Ramírez H. R., Gómez-García E. F. et al. Circulating levels of soluble klotho and fibroblast growth factor 23 in diabetic patients and its association with early nephropathy // Arch. Med. Res. — 2018. — Vol. 49 (7). — P. 451—455. doi: 10.1016/j.arcmed.2019.01.008.
9. Faul C. Cardiac actions of fibroblast growth factor 23 // Bone. — 2017. — Vol. 100. — P. 69—79. doi: 10.1016/j.bone.2016.10.001.
10. Goldsweig B. K., Carpenter T. O. Hypophosphatemic rickets: lessons from disrupted FGF-23 control of phosphorus homeostasis // Curr. Osteoporos. Rep. — 2015. — Vol. 13 (2). — P. 88—97. doi: 10.1007/s11914-015-0259-y.
11. Isakova T., Ix H., Sprague S. M., Raphael K. L. Rationale and approaches to phosphate and fibroblast growth factor 23 reduction in CKD // J. Am. Soc. Nephrol. — 2015. — Vol. 26. — P. 2328—2339. doi: 10.1681/ASN.2015020117.
12. Ix J. H., Shlipak M. G., Wassel C. L., Whooley M. A. Fibroblast growth factor-23 and early decrements in kidney function: the Heart and Soul Study // Nephrol Dial Transplant. — 2010. — Vol. 25 (3). — P. 993—997. doi: 10.1093/ndt/gfp699.
13. Kendrick J., Cheung A. K., Kaufman J. S. et al. FGF-23 associates with death,cardiovascular events, and initiation of chronic dialysis // J. Am. Soc. Nephrol. — 2011. — Vol. 22 (10). — P. 1913—1922. doi: 10.1681/ASN.2010121224.
14. Komaba H., Fuller D. S., Taniguchi M. et al. FGF-23 and mortality in a large cohort of prevalent hemodialysispatients: results from the J-DOPPS // Kidney Int. Rep. — 2020. — Vol. 5 (11). — P. 1956—1964. doi: 10.1016/j.ekir.2020.08.013.
15. Marthi A., Donovan K., Haynes R. et al. Fibroblast growth factor-23 and risks of cardiovascularand noncardiovascular diseases: a meta-analysis // J. Am. Soc. Nephrol. — 2018. — Vol. 29 (7). — P. 2015—2027. doi: 10.1681/ASN.2017121334.
16. Nakatani T., Sarraj B., Ohnishi M. et al. In vivo genetic evidence for klotho-dependent, fibroblast growth factor 23 (FGF-23) -mediated regulation of systemic phosphate homeostasis // FASEB J. — 2009. — Vol. 23 (2). — P. 433—441. doi: 10.1096/fj.08-114397.
17. Oliveira R. B., Cancela A. L., Graciolli F. G. et al. Early control of PTH and FGF-23 in normophosphatemic CKD patients: A new target in CKD-MBD therapy? // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. — 2010. — Vol. 5 (2). — P. 286—291. doi: 10.2215/CJN.05420709.
18. Silva A. P., Mendes F., Carias E. et al. Plasmatic Klotho and FGF-23 levels as biomarkers of CKD-associated cardiac disease in type 2 diabetic patients // Int. J. Mol. Sci. — 2019. — Vol. 20 (7). — 1536. doi: 10.3390/ijms20071536.
19. Urakawa I., Yamazaki Y., Shimada T. et al. Klotho converts canonical FGF receptor into a specific receptor for FGF-23 // Nature. — 2006. — Vol. 444 (7120). — P. 770—774. doi: 10.1038/nature05315.

И. И. Топчий, Ю. С. Якименко, В. Ю. Гальчинская, П. С. Семеновых

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

Концентрация фактора роста фибробластов-23 в крови больных с диабетической нефропатией и его прогностическая роль в развитии поражения почек

Цель — определить уровень фактора роста фибробластов-23 (FGF-23) в сыворотке крови больных с диабетической нефропатией в сочетании с гипертонической болезнью и изучить его прогностическую роль при диабетической нефропатии.

Материалы и методы. Обследованы 86 пациентов с диабетической нефропатией и гипертонической болезнью, 29 больных с гипертонической болезнью и 30 здоровых лиц (контрольная группа). Скорость клубочковой фильтрации рассчитывали по формуле CKD-EPI (KDIGO 2012). Содержание FGF-23 в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом, концентрацию кальция и фосфора — с использованием набора реагентов фирмы «Cormay» (Польша). Прогностическую роль FGF-23 изучали с помощью ROC-анализа.

Результаты. У пациентов с диабетической нефропатией в сочетании с гипертонической болезнью уровень FGF-23 выше по сравнению с больными гипертонической болезнью ($p < 0,001$) и практически здоровыми лицами ($p < 0,001$). У пациентов с коморбидной патологией отмечено прогрессивное повышение содержания FGF-23, которое зависело от стадии заболевания. Самый высокий уровень FGF-23 выявлен у больных с диабетической нефропатией IV стадии и гипертонической болезнью. Установлено наличие корреляционных связей между концентрацией FGF-23 и уровнем фосфора и показателями функционального состояния почек у больных с диабетической нефропатией и гипертонической болезнью. Получены данные о прогностической роли FGF-23 при коморбидности диабетической

нефропатии и гипертонической болезни. Определен прогностически неблагоприятный для развития нефропатии уровень FGF-23 в сыворотке крови.

Выводы. Полученные данные свидетельствуют о целесообразности определения FGF-23 в сыворотке крови больных с диабетической нефропатией как раннего диагностического маркера минеральных нарушений и прогноза развития нефропатии.

Ключевые слова: фактор роста фибробластов, диабетическая нефропатия, минеральный обмен.

I. I. Topchii, Y. S. Yakymenko, V. Yu. Galchinska, P. S. Semenovykh

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

Levels of fibroblast growth factor 23 in patients with diabetic nephropathy and its prognostic role in the development of kidney damage

Objective — to define levels of fibroblast growth factor 23 (FGF-23) in the blood serum of patients with diabetic nephropathy (DN) combined with primary hypertension and investigate its prognostic role in the progression of kidney damage.

Materials and methods. Examinations involved 86 patients with DN combined with primary hypertension (PH), 29 patients with PH and 30 healthy subjects (control group). Glomerular filtration rate was calculated with CKD-EPI formula (KDIGO 2012). Blood serum levels of FGF-23 were determined by ELISA, and calcium and phosphorus levels — with the use of reagents kit «Cormay» (Poland). Prognostic role of FGF-23 was assessed with ROC-analysis.

Results. It has been established that FGF-23 level in patients with DN and PH was higher than in patients with PH only ($p < 0.001$) and practically healthy subjects ($p < 0.001$). Patients with comorbid pathology demonstrated progressive augmentation of the FGF-23 levels depending on the disease stage. The highest FGF-23 level was revealed in patients with IV stage DN and PH. In patients with DN and PH, the correlation has been established between FGF-23 levels and calcium and phosphorus levels and indices of the functional kidney state. The data have been obtained regarding prognostic FGF-23 role at DN and PH comorbidity. The blood serum FGF-23 level, prognostically unfavorable for the DN development, has been established.

Conclusions. The obtained results showed the advisability to assess the serum blood FGF-23 levels in patients with diabetic nephropathy as an early diagnostic marker of mineral disorders and prognosis for nephropathy development.

Key words: fibroblast growth factor, diabetic nephropathy, mineral metabolism

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Топчій І. І., Якименко Ю. С., Гальчинська В. Ю., Семенових П. С. Вміст фактора росту фібробластів-23 у сироватці крові хворих на діабетичну нефропатію та його прогностична роль у розвитку ураження нирок // Український терапевтичний журнал. — 2021. — № 3. — С. 21—27. http://doi.org/10.30978/UTJ2021-3-21.
- Topchii II, Yakymenko YuS, Galchinska VYu, Semenovykh PS. Levels of fibroblast growth factor 23 in patients with diabetic nephropathy and its prognostic role in the development of kidney damage [in Urkainian]. Ukrainian Therapeutic Journal. 2021;3:21-27. http://doi.org/10.30978/UTJ2021-3-21.

DOI: http://doi.org/10.30978/UTJ2021-3-28
УДК 616.248:613.25]:575

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

Контроль бронхіальної астми, асоційованої з ожирінням, залежно від віку дебюту та Arg16Gly поліморфізму гена β_2-адренорецептора

В. В. Качковська

Сумський державний університет

Мета — вивчити рівень контролю ранньої та пізньої бронхіальної астми (БА), асоційованої з ожирінням, залежно від Arg16Gly поліморфізму гена β_2-адренорецептора (β_2-АР).

Матеріали та методи. Обстежено 553 хворих на БА та 95 практично здорових осіб. Пацієнтів розподілили на дві клінічні групи залежно від віку дебюту БА: 282 хворих із пізнім дебютом астми та 271 — із раннім початком. Визначення Arg16Gly поліморфізму гена β_2-АР проводили за допомогою полімеразної ланцюгової реакції з аналізом рестрикційних фрагментів. Для оцінки контролю БА використовували опитувальник ACQ-5. Статистичний аналіз отриманих результатів проводили за допомогою програми SPSS-17.

Результати. Повний контроль астми був у 189 (34,2 %) пацієнтів, частковий — у 162 (29,3 %), відсутній — у 202 (36,5 %). Серед хворих на БА 152 (27,5 %) мали нормальну масу тіла, 206 (37,3 %) — зайву масу тіла, 195 (35,2 %) — ожиріння. В усіх пацієнтів верифіковано вісцеральний тип ожиріння. Результати аналізу контролю залежно від індексу маси тіла показали статистично значущо нижчий його рівень у хворих на БА з ожирінням порівняно із пацієнтами з нормальною та зайвою масою тіла (всі $p = 0{,}001$). Рівень контролю був нижчим у хворих на ранню БА з ожирінням порівняно із пізньою БА ($p = 0{,}33$). Виявлено залежність рівня контролю від Arg16Gly поліморфізму гена β_2-АР у хворих на ранню БА з ожирінням. За наявності генотипу Gly/Gly за Arg16Gly поліморфізмом гена β_2-АР рівень контролю у хворих на ранню БА був статистично значущо нижчим порівняно із таким у носіїв генотипів Arg/Gly і Arg/Arg. Контроль пізньої БА не залежав від Arg16Gly поліморфізму гена β_2-АР.

Висновки. Виявлено нижчий рівень контролю у хворих на БА з ожирінням порівняно з пацієнтами з нормальною та зайвою масою тіла. Загальна оцінка контролю є нижчою у хворих із ранньою БА з ожирінням порівняно із пізньою БА. Рівень контролю залежав від Arg16Gly поліморфізму гена β_2-АР лише у хворих на ранню БА з ожирінням. Генотип Gly/Gly за Arg16Gly поліморфізмом гена β_2-АР асоціювався з нижчим рівнем контролю у хворих на ранню БА.

Ключові слова:
бронхіальна астма, ожиріння, дебют, рівень контролю, Arg16Gly поліморфізм гена β_2-адренорецептора.

Бронхіальна астма (БА) — поширене хронічне захворювання, гетерогенне за етіологією і варіабельне за перебігом. Гетерогенність БА зумовлена генетичними детермінантами, віком дебюту, впливом тригерів, патерном запалення і, відповідно, тяжкістю клінічних виявів та відповіддю на терапію. Про важливе значення гетерогенності БА вперше зазначено у документі Global Initiative for Asthma (2014) [2], в якому виділено клінічні фенотипи захворювання: алергічна, неалергічна, астма з пізнім початком, аспірин-чутлива, із фіксованим обмеженням повітряного потоку та пізня астма з ожирінням. Ожиріння і БА пов'язані між собою, оскільки, як

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Качковська Владислава Володимирівна
к. мед. н., асистент кафедри внутрішньої медицини з центром респіраторної медицини
E-mail: vlady_dytko@ukr.net

Стаття надійшла до редакції 3 червня 2021 р.

показано в численних дослідженнях, як дорослі, так і діти, котрі страждають на ожиріння, мають вищий ризик розвитку БА [6]. Метааналіз (понад 300 тис. осіб) показав підвищення ризику розвитку БА на 50 %, зокрема в 1,32 разу за наявності надлишкової маси тіла і в 1,92 разу за наявності ожиріння. У разі поєднання БА та ожиріння було більше пацієнтів із тяжким перебігом, низьким контролем, резистентністю до базисного лікування, частішими госпіталізаціями через загострення БА, зниженням якості життя [8, 10, 13, 14].

Зростання поширеності коморбідності ожиріння і БА призвело до виділення двох фенотипів БА, асоційованої з ожирінням: ранньої атопічної та пізньої без атопії. Для обох фенотипів БА-ожиріння характерний тяжчий перебіг, частіші загострення та погіршення контролю симптомів порівняно із хворими на БА із нормальною масою тіла [5, 11]. Припущення, що особливості етіології астми з раннім і пізнім початком зумовлені відмінностями за генетичними чинниками, підтверджено верифікацією варіантів генетичних чинників ризику, специфічних для ранньої астми, та варіантів, які є сильними чинниками ризику пізньої астми [1]. Це свідчить про те, що рання БА має генетичні чинники, які відрізняються від таких при пізній БА, що дає змогу частково пояснити відмінності за патофізіологією між БА у дітей та дорослих. Відомо, що генетичні чинники, пов'язані з плейотропними ефектами генів β_2-адренорецептора (АР), рецепторів до глюкокортикоїдів, вітаміну D, лептину, фактора некрозу пухлини-α, відіграють важливу роль у виникненні БА та ожиріння. Зокрема Arg16Gly поліморфізм гена β_2-АР, за даними деяких досліджень, пов'язаний із наявністю БА і ожиріння [4, 9]. Тому поліморфні варіанти гена β_2-АР заслуговують на вивчення в контексті фенотипу БА-ожиріння, оскільки дефект, який приводить до порушення процесів ліполізу, може бути відповідальним за погіршення реакції на лікування основними препаратами, що відображується на рівні контролю астми.

Мета дослідження — вивчити рівень контролю ранньої та пізньої бронхіальної астми, асоційованої із ожирінням, залежно від Arg16Gly поліморфізму гена β_2-АР.

Матеріали та методи

Обстежено 553 хворих на БА та 95 практично здорових осіб (контрольна група) без наявності в індивідуальному та сімейному анамнезі симптомів БА або іншого бронхообструктивного захворювання, симптомів алергії і атопії.

Діагноз БА встановлювали згідно із рекомендаціями Global Initiative for Asthma (GINA-2016) та її наступних версій і наказу МОЗ України № 868 від 08.11.2013 р. Функцію зовнішнього дихання вивчали за допомогою діагностичного комплексу «Кардіоплюс» (Україна). Діагностику ожиріння проводили згідно з наказом МОЗ України від 05.08.2009 № 574 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги пацієнтам з ендокринними захворюваннями» та рекомендаціями ВООЗ (1999), Європейської асоціації з вивчення ожиріння (EASO, 2016). Величину індексу маси тіла (ІМТ) від 18 до 24,9 кг/м^2 розцінювали як нормальну масу тіла, від 25,0 до 29,9 кг/м^2 — як надмірну, > 30 кг/м^2 — як ожиріння. Антропометричні дослідження передбачали визначення коефіцієнта централізації жиру. Величину співвідношення обвід талії (ОТ)/обвід стегон > 0,85 у жінок і > 0,9 у чоловіків, ОТ > 94 см у чоловіків та > 80 см у жінок трактували як вісцеральний тип ожиріння.

Пацієнтів розподілили на дві клінічні групи залежно від віку дебюту БА. До групи I залучено 282 хворих із пізнім дебютом астми (фенотип пізньої астми), до групи II — 271 хворого із раннім початком астми (фенотип ранньої астми).

Проведення дослідження схвалено комісією з питань біоетики медичного інституту Сумського державного університету.

Визначення Arg16Gly поліморфізму гена β_2-АР (rs1042713) проводили за допомогою полімеразної ланцюгової реакції з аналізом рестрикційних фрагментів. Для оцінки контролю БА використовували опитувальник Asthma Control Questionnaire (ACQ-5). Загальний бал розраховували як середнє арифметичне для 5 відповідей і трактували так: < 0,75 — хороший контроль, 0,75—1,50 — частковий, > 1,5 — відсутній.

Статистичний аналіз отриманих результатів проводили за допомогою програми SPSS-17.

Результати та обговорення

Виявлено, що повний контроль астми був у 189 (34,2 %) пацієнтів, частковий — у 162 (29,3 %), відсутній — у 202 (36,5 %). Серед хворих на БА 152 (27,5 %) мали нормальну масу тіла, 206 (37,3 %) — надмірну, 195 (35,2 %) — ожиріння. У всіх пацієнтів верифіковано вісцеральний тип ожиріння. Результати аналізу рівня контролю залежно від ІМТ показали, що частота нічних і ранкових симптомів, ступінь обмеження повсякденної активності, виразність задишки та утруднень під час дихання більш виражені у хворих із супутнім ожирінням порівняно із пацієнтами із нормальною та надмірною масою тіла (всі p = 0,001). Це підтверджено і загальною оцінкою симптомів (табл. 1).

Аналіз контролю з урахуванням віку дебюту БА показав, що у разі ранньої БА частота

Таблиця 1. Контроль бронхіальної астми залежно від маси тіла, бали

Симптоми	Нормальна маса тіла	Надмірна маса тіла	Ожиріння	F	p
	n = 152	n = 206	n = 194		
Нічні	1,40 ± 0,10	1,48 ± 0,09	2,03 ± 0,09	13,14	0,001
Ранкові	1,45 ± 0,10	1,47 ± 0,09	2,29 ± 0,10	24,14	0,001
Обмеження повсякденної активності	1,04 ± 0,09	1,24 ± 0,09	1,96 ± 0,09	28,19	0,001
Задишка	1,34 ± 0,10	1,28 ± 0,09	2,03 ± 0,09	20,04	0,001
Утруднене дихання	1,27 ± 0,09	1,27 ± 0,09	2,03 ± 0,08	22,23	0,001
Загальна оцінка	1,30 ± 0,08	1,35 ± 0,08	2,07 ± 0,08	30,64	0,001
Бронхіальна астма з раннім дебютом	**n = 84**	**n = 87**	**n = 100**		
Нічні	1,71 ± 0,14	1,93 ± 0,14	1,98 ± 0,14	0,99	0,37
Ранкові	1,63 ± 0,14	1,92 ± 0,15	2,55 ± 0,15	10,4	0,001
Обмеження повсякденної активності	1,32 ± 0,13	1,67 ± 0,15	2,04 ± 0,13	7,35	0,001
Задишка	1,55 ± 0,14	1,70 ± 0,14	2,04 ± 0,13	3,6	0,03
Утруднене дихання	1,51 ± 0,13	1,59 ± 0,15	2,08 ± 0,14	5,11	0,007
Загальна оцінка	1,55 ± 0,11	1,76 ± 0,12	2,14 ± 0,11	7,09	0,001
Бронхіальна астма з пізнім дебютом	**n = 68**	**n = 119**	**n = 95**		
Нічні	1,01 ± 0,10	1,14 ± 0,10	2,08 ± 0,14	22,09	0,001
Ранкові	1,22 ± 0,15	1,13 ± 0,10	2,01 ± 0,13	15,54	0,001
Обмеження повсякденної активності	0,71 ± 0,11	0,93 ± 0,10	1,89 ± 0,13	27,19	0,001
Задишка	1,10 ± 0,16	0,97 ± 0,16	2,01 ± 0,12	20,55	0,001
Утруднене дихання	0,97 ± 0,16	1,04 ± 0,11	1,97 ± 0,11	20,43	0,001
Загальна оцінка	1,00 ± 0,11	1,05 ± 0,08	1,99 ± 0,10	30,76	0,001

ранкових симптомів, ступінь обмеження повсякденної активності, виразність задишки та утруднень під час дихання більші у хворих із супутнім ожирінням порівняно із пацієнтами із нормальною та надмірною масою тіла. Частота нічних астматичних симптомів не залежала від ІМТ ($p = 0,37$). Загальна оцінка показала нижчий рівень контролю у коморбідних пацієнтів ($p = 0,001$). У пацієнтів із пізнім дебютом БА всі симптоми захворювання статистично значущо відрізнялися залежно від ІМТ і були виразнішими у хворих з ожирінням (всі $p = 0,001$).

Результати аналізу розподілу генотипів за Arg16Gly поліморфізмом гена β_2-АР залежно від рівня контролю свідчили про статистично значущу відмінність ($\chi^2 = 18,91$; $p = 0,001$). Установлено, що частота гомозигот за мінорним алелем була статистично значущо більшою у хворих із частковим та відсутнім контролем БА порівняно із пацієнтами з повним контролем захворювання (табл. 2).

Розподіл генотипів за Arg16Gly поліморфізмом гена β_2-АР залежно від рівня контролю БА у хворих із раннім дебютом свідчив про статистично значущу відмінність ($\chi^2 = 19,08$; $p = 0,001$). Як і в загальній вибірці обстежених пацієнтів, генотип Gly/Gly частіше траплявся за відсутності контролю та за наявності часткового контролю. Жодних відмінностей у розподілі генотипів за досліджуваним поліморфізмом у хворих на пізню БА не виявлено.

Результати дослідження виразності симптомів БА залежно від Arg16Gly поліморфізму гена β_2-АР наведено в табл. 3. Установлено, що частота нічних та ранкових симптомів була вищою у хворих із генотипом Gly/Gly порівняно із носіями генотипів Arg/Arg і Arg/Gly ($p = 0,017$; $p = 0,001$). Ступінь обмеження повсякденної активності, задишки та утруднень з боку дихання був статистично значущо вищим у хворих-носіїв гомозигот за мінорним алелем порівняно із носіями гетерозигот і гомозигот за основним алелем. Загальна оцінка була нижчою у хворих із генотипом Gly/Gly порівняно із носіями генотипів Arg/Arg та Arg/Gly ($p = 0,001$). Контроль симптомів залежав від генотипу за досліджуваним поліморфізмом.

Дослідження виразності клінічних симптомів БА з урахуванням віку дебюту БА залежно від Arg16Gly поліморфізму гена β_2-АР показало, що у хворих із пізнім дебютом захворювання відмінностей не виявлено (всі $p > 0,05$). У разі раннього дебюту БА частота нічних та ранкових

Таблиця 2. Розподіл генотипів за Arg16Gly поліморфізмом гена β_2-адренергічного рецептора залежно від рівня контролю бронхіальної астми

Генотип rs1042713	Повний контроль	Частковий контроль	Немає контролю	χ^2	p
	n = 189	n = 162	n = 202		
Arg/Arg	61 (32,3 %)	42 (25,9 %)	70 (34,7 %)		
Arg/Gly	101 (53,4 %)	67 (41,4 %)	85 (42,1 %)	18,91	0,001
Gly/Gly	27 (14,3 %)	53 (32,7 %)	47 (23,2 %)		
Бронхіальна астма з раннім дебютом	**n = 60**	**n = 94**	**n = 117**		
Arg/Arg	19 (31,7 %)	13 (13,8 %)	40 (34,2 %)		
Arg/Gly	29 (48,3 %)	37 (39,4 %)	39 (33,3 %)	19,08	0,001
Gly/Gly	12 (20,0 %)	44 (46,8 %)	38 (32,5 %)		
Бронхіальна астма з пізнім дебютом	**n = 129**	**n = 68**	**n = 85**		
Arg/Arg	42 (32,6 %)	29 (42,6 %)	30 (35,3 %)		
Arg/Gly	72 (55,8 %)	30 (44,2 %)	46 (54,1 %)	2,73	0,6
Gly/Gly	15 (11,6 %)	9 (13,2 %)	49 (10,6 %)		

Таблиця 3. Контроль бронхіальної астми залежно від Arg16Gly поліморфізму гена β_2-адренорецептора, бали

Симптоми	Arg/Arg	Arg/Gly	Gly/Gly	F	p
	n = 173	n = 253	n = 127		
Нічні	1,48 ± 0,10	1,58 ± 0,08	2,02 ± 0,11	7,01	0,017
Ранкові	1,83 ± 0,12	1,54 ± 0,08	2,07 ± 0,13	6,68	0,001
Обмеження повсякденної активності	1,51 ± 0,11	1,30 ± 0,08	1,63 ± 0,11	3,18	0,042
Задишка	1,68 ± 0,10	1,38 ± 0,07	1,73 ± 0,13	4,06	0,018
Утруднене дихання	1,68 ± 0,10	1,38 ± 0,08	1,73 ± 0,13	10,86	0,001
Загальна оцінка	1,63 ± 0,09	1,42 ± 0,06	1,87 ± 0,10	7,39	0,001
Бронхіальна астма з раннім дебютом	**n = 72**	**n = 105**	**n = 94**		
Нічні	1,74 ± 0,16	1,71 ± 0,13	2,18 ± 0,13	3,69	0,026
Ранкові	2,31 ± 0,19	1,78 ± 0,13	2,19 ± 0,14	3,39	0,035
Обмеження повсякденної активності	1,89 ± 0,17	1,50 ± 0,11	1,78 ± 0,13	2,3	0,1
Задишка	1,99 ± 0,14	1,59 ± 0,12	1,83 ± 0,11	2,12	0,12
Утруднене дихання	1,97 ± 0,16	1,35 ± 0,10	2,01 ± 0,14	7,68	0,001
Загальна оцінка	1,99 ± 0,13	1,59 ± 0,09	2,00 ± 0,08	4,34	0,014
Бронхіальна астма з пізнім дебютом	**n = 101**	**n = 148**	**n = 33**		
Нічні	1,30 ± 0,13	1,49 ± 0,10	1,58 ± 0,21	0,91	0,40
Ранкові	1,49 ± 0,13	1,36 ± 0,10	1,73 ± 0,25	1,16	0,31
Обмеження повсякденної активності	1,24 ± 0,13	1,16 ± 0,10	1,21 ± 0,07	0,12	0,89
Задишка	1,47 ± 0,13	1,24 ± 0,12	1,45 ± 0,28	1,01	0,37
Утруднене дихання	1,42 ± 0,13	1,22 ± 0,09	1,61 ± 0,26	1,55	0,21
Загальна оцінка	1,38 ± 0,11	1,30 ± 0,08	1,52 ± 0,21	0,64	0,53

симптомів була вищою у хворих із генотипом Gly/Gly порівняно із носіями генотипів Arg/Arg і Arg/Gly (p = 0,026; p = 0,035). Ступінь обмеження повсякденної активності та задишки не відрізнявся залежно від генотипу за досліджуваним поліморфізмом. Утруднення з боку дихання було статистично значущо більшим у хворих-носіїв гомозигот за мінорним алелем порівняно із носіями гетерозигот і гомозигот за основним алелем. Загальна оцінка також підтвердила залежність рівня контролю симптомів від генотипу за Arg16Gly поліморфізмом гена β_2-Ар і була нижчою у хворих із генотипом Gly/Gly порівняно із носіями генотипів Arg/Arg та Arg/Gly (p = 0,014).

Фенотипи БА, виділені залежно від тяжкості клінічних виявів і типів запалення, описано та детально вивчено, але статистичні дослідження показали, що вік дебюту астми є основною дискримінаційною змінною для дорослих пацієнтів з БА [5]. Тому необхідно провести додаткові дослідження для виявлення неоднорідності БА у дорослих пацієнтів з урахуванням віку дебюту, оскільки у поодиноких дослідженнях вивчали відмінності між астмою із раннім і пізнім дебютом [11, 12]. Популяційне дослідження, в якому проаналізовано проспективно зібрані протягом 40 років дані для порівняння клінічних характеристик астми з раннім та пізнім початком [11, 14], виявило, що вік початку захворювання є важливим чинником для формування фенотипів БА в осіб дорослого віку. Не встановлено значних відмінностей за тяжкістю перебігу астми між фенотипами ранньої та пізньої БА, але показано, що нічні симптоми астми і частота госпіталізацій з приводу астми були частішими у разі раннього дебюту захворювання.

З огляду на неоднорідність фенотипу БА-ожиріння й те, що у таких пацієнтів змінюється перебіг астми під впливом ожиріння, ми дослідили контроль астми з урахуванням ІМТ. Нами встановлено, що рівень контролю був нижчим у пацієнтів із надмірною масою тіла та ожирінням порівняно із хворими із нормальною масою тіла, що узгоджується з даними, отриманими іншими авторами [6, 7]. Нижчий рівень контролю за загальною оцінкою симптомів виявлено у хворих із ожирінням та раннім дебютом ((2,14 ± 0,11) бала) порівняно із пізнім ((1,99 ± 0,10) бала), хоча вони статистично значущо не відрізнялись ($p = 0,33$), але це може спричинити підвищення ризику загострень та погіршення легеневої функції.

Дослідження D.J. Tan і співавт. підтвердило, що дорослі пацієнти із ранньою та пізньою астмою мають подібну вираженість і частоту клінічних симптомів [11], а основні відмінності за соціально-демографічними характеристиками дають змогу припустити, що ці фенотипи можуть мати різні етіологічні чинники та патофізіологічні зміни. Попередні дослідження [1] продемонстрували зв'язок між деякими генетичними маркерами і підвищеною схильністю до розвитку БА у дитинстві та між іншими маркерами і пізнім дебютом БА. У дослідженні UK Biobank ($n = 447\,628$) установлено 96 варіантів генетичних чинників ризику, специфічних для ранньої БА, і 3 варіанти, які є сильними чинниками ризику розвитку БА у дорослому віці [1]. Астма з раннім і пізнім початком має спільні генетичні маркери, але їх ефекти більш виражені при БА із раннім дебютом. Наше попереднє дослідження виявило підвищення ризику розвитку БА із раннім дебютом у 2,83 разу ($p = 0,001$) у рамках рецесивної моделі (носійство алеля Gly16 — гомозиготи за мінорним алелем), у 1,87 разу ($p = 0,001$) в адитивній моделі (носійство алеля Gly16 — гетерозиготи та гомозиготи за мінорним алелем) та у 2,19 разу ($p = 0,001$) у домінантній моделі (носійство алеля Gly16 — гетерозиготи та гомозиготи за мінорним алелем) порівняно із носіями основного алеля. Таким чином, носійство алеля Gly, як у гетерозигот, так і у гомозигот, статистично значущо підвищує відносний ризик розвитку ранньої БА.

Установлений нами зв'язок між ризиком розвитку ранньої БА та відсутність підвищеного ризику розвитку пізньої БА свідчить про більшу чутливість цього генетичного маркера щодо ранньої астми. Результати дослідження демонструють різний рівень контролю залежно від Arg16Gly поліморфізму гена β_2-АР у хворих на ранню БА. У пацієнтів із раннім дебютом БА частота нічних і ранкових симптомів та утруднення дихання були більшими у хворих носіїв генотипу Gly/Gly порівняно із носіями генотипів Arg/Gly та Arg/Arg (усі $p < 0,05$), що підтверджено нижчим рівнем контролю за загальною оцінкою за наявності генотипу Gly/Gly ($p = 0,014$). Попередньо встановлена відсутність зв'язку між Arg16Gly поліморфізмом гена β_2-АР та виникненням пізньої астми доповнюється відсутністю зв'язку з її контролем, оскільки не виявлено відмінностей за всіма симптомами (всі $p > 0,05$) та загальною оцінкою ($p > 0,05$).

Висновки

У хворих на БА із ожирінням рівень контролю був статистично значущо нижчим порівняно із пацієнтами із нормальною та надмірною масою тіла.

Рівень контролю був нижчим у хворих на ранню БА із ожирінням порівняно з особами з пізньою БА.

За наявності генотипу Gly/Gly за Arg16Gly поліморфізмом гена β_2-АР рівень контролю у хворих на ранню БА був статистично значущо нижчим порівняно із таким у носіїв генотипів Arg/Gly та Arg/Arg. Контроль пізньої БА не залежав від Arg16Gly поліморфізму гена β_2-АР.

Конфлікту інтересів немає.

Список літератури

1. Ferreira M.A., Mathur J.M., Vonk A. Genetic architectures of childhood- and adult-onset asthma are partly distinct // Am. J. Human Genetics.— 2019.— 104.— P. 665—684. doi: 10.1016/j.ajhg.2019.02.022.
2. Global strategy for asthma management and prevention 2014.— Retrieved from: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/01/2014-GINA.
3. Guguen C., Launois C., Dormoy V. et al. Obesity and asthma: mechanisms and therapeutic options // Rev. Mal Respir.— 2020.— 37 (2).— P. 134—143. doi: 10.1016/j.rmr.2019.03.015.
4. Hallstrand T.S., Fischer M.E., Wurfel M.M. et al. Genetic pleiotropy between asthma and obesity in a community-based sample of twins // J. Allergy Clin. Immunol.— 2005.— 116 (6).— P. 1235—1241. doi: 10.1016/j.jaci.2005.09.016.
5. Holguin F., Bleecker E.R., Busse W.W. et al. Obesity and asthma: an association modified by age of asthma onset // J. Allergy Clin. Immunol.— 2011.— 127 (6).— 1486—1493. doi: 10.1016/j.jaci.2011.03.036.
6. Irani C., Adib S., Halaby G. et al. Obesity/overweight and asthma control in LEBANESE adults: a cross-sectional study // BMC Public Health.— 2019.— 19.— P. 769. doi: 10.1186/s12889-019-7116-3.
7. Juel C.T., Ulrik C.S. Obesity and asthma: impact on severity, asthma control, and response to therapy // Respiratory Care May.— 2013.— 58 (5).— P. 867—873. doi: 10.4187/respcare.02202.
8. Lang J.E., Bunnell H.T., Hossain J.. et al. Being overweight or obese and the development of asthma // Pediatrics.— 2018.— 142 (6).— P. e2018—2119. doi: https://doi.org/10.1542/peds.2018-2119.
9. Paiva A.C., Marson F.A., Ribeiro J.D. et al. Asthma: Gln27Glu and Arg16Gly polymorphisms of the beta2-adrenergic receptor gene as risk factors // Allergy Asthma Clin. Immunol.— 2014.— 10.— P. 8. doi: 10.1186/1710-1492-10-8.
10. Peters U., Dixon A.E., Forno E. Obesity and asthma // J. Allergy Clin. Immunol.— 2018.— 141 (4).— P. 1169—1179. doi: 10.1016/j.jaci.2018.02.004.
11. Tan D.J., Walters E.H., Perret J.L. et al. Age-of-asthma onset as a determinant of different asthma phenotypes in adults: a systematic review and meta-analysis of the literature // Exp. Rev. Respir. Med.— 2015.— 9.— P. 109—123. doi: 10.1586/17476348.2015.1000311.
12. Tan D.J., Walters E.H., Perret J.L. et al. Clinical and functional differences between early-onset and late-onset adult asthma: a population-based Tasmanian Longitudinal Health Study // Thorax.— 2016.— 71.— P. 981—987. doi: 10.1136/thoraxjnl-2015-208183.
13. Tashiro H., Shore S.A. Obesity and severe asthma // Allergology Intern.— 2019.— 68 (2).— P. 135—142. https://doi.org/10.1016/j.alit.2018.10.004.
14. Villeneuve T., Guilleminault L. Asthma and obesity in adults // Rev. Mal. Respir.— 2020.— 37 (1).— P. 60—74. doi: 10.1016/j.rmr.2019.03.016.

В. В. Качковская

Сумской государственный университет

Контроль бронхиальной астмы, ассоциированной с ожирением, в зависимости от возраста дебюта и Arg16Gly полиморфизма гена β_2-адренорецептора

Цель — изучить уровень контроля ранней и поздней бронхиальной астмы (БА), ассоциированной с ожирением, в зависимости от Arg16Gly полиморфизма гена β_2-адренорецепторов (β_2-АР).

Материалы и методы. Обследованы 553 больных с БА и 95 практически здоровых лиц. Пациентов разделили на две клинические группы в зависимости от возраста дебюта БА: 282 больных с поздним дебютом БА и 271 — с ранним началом. Определение Arg16Gly полиморфизма гена β_2-АР проводили с помощью полимеразной цепной реакции с анализом рестрикционных фрагментов. Для оценки контроля БА использовали опросник ACQ-5. Статистический анализ полученных результатов проводили с помощью программы SPSS-17.

Результаты. Полный контроль БА был у 189 (34,2 %) пациентов, частичный — у 162 (29,3 %), отсутствовал — у 202 (36,5 %). Среди больных с БА 152 (27,5 %) имели нормальную массу тела, 206 (37,3 %) — избыточную массу тела, 195 (35,2 %) — ожирение. У всех пациентов верифицирован висцеральный тип ожирения. Результаты анализа контроля в зависимости от индекса массы тела показали статистически значимо более низкий его уровень у больных с БА с ожирением по сравнению с пациентами с нормальной и избыточной массой тела (все $p = 0{,}001$). Уровень контроля был ниже у больных с ранней БА с ожирением по сравнению с поздней БА ($p = 0{,}33$). Выявлена зависимость уровня контроля от Arg16Gly полиморфизма гена β_2-АР у больных с ранней БА с ожирением. При наличии генотипа Gly/Gly по Arg16Gly полиморфизму гена β_2-АР уровень контроля у больных с ранней БА был статистически значимо ниже по сравнению с таковым у носителей генотипов Arg/Gly и Arg/Arg. Контроль поздней БА не зависел от Arg16Gly полиморфизма гена β_2-АР.

Выводы. Выявлен низкий уровень контроля у больных с БА с ожирением по сравнению с пациентами с нормальной и избыточной массой тела. Общая оценка контроля ниже у больных с ранней БА с ожирением по сравнению с поздней БА. Уровень контроля зависел от Arg16Gly полиморфизма гена β_2-АР лишь у больных с ранней БА с ожирением. Генотип Gly/Gly по Arg16Gly полиморфизму гена β_2-АР ассоциировался с низким уровнем контроля у больных с ранней БА.

Ключевые слова: бронхиальная астма, ожирение, дебют, уровень контроля, Arg16Gly полиморфизм гена β_2-адренорецепторов.

V. V. Kachkovska
Sumy State University

Control of obesity-associated bronchial asthma depending on an age of debut and Arg16Gly polymorphism of the β_2-adrenoreceptor gene

Objective — to analyze the control level of obesity-associated bronchial asthma (BA) with early or late onset depending on Arg16Gly polymorphism of the β_2-adrenoreceptor gene (β_2-AP).

Materials and methods. The study involved 553 BA patients and 95 apparently healthy individuals. They were divided into 2 groups: group I included 282 patients with late-onset asthma (late-onset asthma phenotype) and group II included 271 patients with early-onset asthma (early-onset asthma phenotype). The study has been approved by the Bioethics Committee of Medical Institute of Sumy State University. Arg16Gly polymorphism in the β_2-adrenoceptor gene (rs1042713) was determined using polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism analysis. ACQ-5 questionnaire was used to assess the level of BA control. Statistical analysis of obtained results was performed using SPSS-17 program.

Results. The total BA control was reveled in 189 patients (34.2 %), partial — in 162 (29.3 %), and absence of control in 202 (36.5 %) subjects. Among the examined BA patients, 152 (27.5 %) subjects had normal body weight, 206 (37.3 %) were overweight and 195 (35.2 %) suffered from obesity. The visceral type of obesity was verified in all patients. The results of the analysis of control depending on the body mass index (BMI) showed significantly lower levels in BA patients with obesity as compared with patients with normal weight and overweight (all $p = 0.001$). At the same time, the level of control was lower in patients with early BA with obesity as compared with those with late BA, but did not differ significantly ($p = 0.33$). The dependence of the control level on the Arg16Gly polymorphism of the β_2-AR gene in obese patients with early BA was established. In the presence of the Gly/Gly genotype of the Arg16Gly β_2-AR gene polymorphism, the control level in patients with early-onset BA was significantly lower than that in carriers of the Arg/Gly and Arg/Arg genotypes. The control of late-onset BA did not depend on the Arg16Gly polymorphism of the β_2-AR gene.

Conclusions. A lower level of control was revealed in obese BA patients compared to overweight patients and subjects with normal body weight. The control score was lower in obese patients with early onset asthma compared to asthma with late BA onset. The level of control depended on the Arg16Gly polymorphism of the β_2-AR gene only in obese patients with early BA onset. The Gly/Gly genotype of the Arg16Gly polymorphism of the β_2-AR gene was associated with a lower level of control in patients with early onset BA.

Key words: bronchial asthma, obesity, debut, control level, Arg16Gly polymorphism of gene β_2-adrenoreceptors.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Качковська В. В. Контроль бронхіальної астми, асоційованої з ожирінням, залежно від віку дебюту та Arg16Gly поліморфізму гена β2-адренорецептора // Український терапевтичний журнал. — 2021. — № 3. — С. 28—34. http://doi.org/10.30978/UTJ2021-3-28.
- Kachkovska VV. Control of obesity-associated bronchial asthma depending on an age of debut and Arg16Gly polymorphism of the β2-adrenoreceptor gene [in Urkainian]. Ukrainian Therapeutic Journal. 2021;3:28-34. http://doi.org/10.30978/UTJ2021-3-28.

DOI: http://doi.org/10.30978/UTJ2021-3-35
УДК 616.36-003.826-06:616.61-02:616.379-008.64]-036.1-08-039.76
ISSN 1605-7295 (Print)
ISSN 2522-1175 (Online)

Ефективність корекції оксидантного стресу при неалкогольному стеатогепатиті та діабетичній хворобі нирок у хворих на цукровий дібет 2 типу

О. С. Хухліна,
З. Я. Коцюбійчук,
А. А. Антонів

Буковинський державний медичний університет, Чернівці

Мета — дослідити стан оксидантно-антиоксидантного гомеостазу, інтенсивність апоптозу гепатоцитів за вмістом у крові цитокератину-18 у хворих на неалкогольний стеатогепатит, цукровий діабет типу 2 залежно від стадії діабетичної хвороби нирок та вивчити вплив комплексу засобів на дані чинники.

Матеріали та методи. Проведено дослідження в динаміці лікування у 75 хворих на неалкогольний стеатогепатит із цукровим діабетом 2 типу та діабетичною хворобою нирок I—III стадії. Залежно від лікування хворих розподілили на дві групи: контрольну (n = 37), яка отримувала гіпокалорійну дієту з урахуванням обмежень дієти № 9, для лікування активного неалкогольного стеатогепатиту — есенціальні фосфоліпіди («Ессенціалє форте Н» у дозі 300 мг по 2 капс. тричі на добу) впродовж 30 днів, для лікування супутнього цукрового діабету 2 типу та гіперліпідемії — метформіну гідрохлорид («Метформін-Тева») у дозі 1000 мг/добу, розувастатин («Розувастатин-Тева») у дозі 5 мг/добу впродовж 30 днів, та основну групу (n = 38), яка, окрім аналогічних дієтичних рекомендацій, гіпоглікемізувальної та гіполіпідемічної терапії, есенціальних фосфоліпідів упродовж місяця, отримувала препарат кверцетину та повідону («Корвітин») у дозі 500 мг внутрішньовенно у 100 мл ізотонічного розчину натрію хлориду впродовж 10 днів. Середній вік пацієнтів становив (54,7 ± 3,56) року. Групи хворих були рандомізовані за віком, співвідношенням статей і тривалістю захворювання.

Результати. До лікування у хворих обох груп установлено наявність оксидантного стресу значного ступеня, який супроводжувався накопиченням у крові проміжних та кінцевих продуктів пероксидного окиснення ліпідів та окисної модифікації білків. Вміст малонового альдегіду в плазмі крові перевищував референтні значення в 2,1 разу ($p < 0,05$). Стан системи антиоксидантного захисту був розбалансований. Рівень у крові глутатіону відновленого був нижчим щодо показника практично здорових осіб у 1,7 разу ($p < 0,05$), активність глутатіонпероксидази — в 1,3 разу ($p < 0,05$), що пояснює високу інтенсивність оксидантного стресу в обстежених хворих.

Висновки. У хворих на цукровий діабет 2 типу за наявності діабетичної хвороби нирок з коморбідним перебігом неалкогольного стеатогепатиту спостерігається значне зростання інтенсивності оксидантного стресу, вмісту в крові проміжних і кінцевих продуктів пероксидного окиснення ліпідів та окисної модифікації білків у 1,9—2,3 разу ($p < 0,05$).

Ключові слова:
неалкогольний стеатогепатит, цукровий діабет 2 типу, діабетична хвороба нирок, оксидантно-антиоксидантний гомеостаз, апоптоз, атеросклероз, кверцетин.

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Антонів Альона Андріївна

д. мед. н., доцент кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб

E-mail: antonivalona@ukr.net

Стаття надійшла до редакції 28 січня 2021 р.

Щорічно в світі та зокрема в Україні істотно зростає захворюваність на неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) у хворих на ожиріння та цукровий діабет (ЦД) 2 типу [5, 6]. Інтенсивність чинників пошкодження зростає за наявності діабетичної хвороби нирок (ДХН) [5, 6, 9, 10].

Оксидантний стрес посідає провідне місце в механізмах прогресування НАСГ та ДХН у хворих на ЦД 2 типу [4—6, 9]. Збільшення оксидантного стресу під впливом різноманітних індукторів лежить в основі трансформації неалкогольного стеатозу печінки в НАСГ, розвитку та прогресування запально-некротичних змін у печінці при НАСГ, а також фіброзу печінки [6]. Посилення пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) та окисної модифікації білків (ОМБ) мембран органел супроводжується набуханням мітохондрій, підвищенням проникності мембран лізосом, системним порушенням цілісності клітинних мембран [4, 5, 9].

При НАСГ спостерігається підвищена активність цитохрому Р450 (Cyp2E1) у печінці, який здатен генерувати вільні радикали кисню (ВРК) під час детоксикації вільних жирних кислот, альдегідів, кетонів, N-нітрозамінів, інших ендо- та екзотоксинів [6]. Ініціація некротичних процесів у печінковій тканині також є наслідком гіперпродукції ВРК [5]. Оксидантний стрес впливає на ендотелій, спричиняючи розвиток апоптозу ендотелію, його прискорене злущування та дисфункцію ендотелію, призводить до розвитку мікро- та макроангіопатій у хворих на ЦД 2 типу з виникненням ангіоспазмів, порушенням мікроциркуляції та кисневого забезпечення периферичних тканин, паренхіми печінки і нирок, прогресування НАСГ та ДХН [2, 4—6].

Оксидантному стресу протидіють системи антиоксидантного захисту (АОЗ). Провідною системою детоксикації та АОЗ є система глутатіону. Виконуючи функції універсальної редокс-системи, глутатіон і низка ферментів забезпечують захист мембран клітин від впливу ВРК, нітрогену (пероксинітриту), гідропероксидів, зв'язує гідрофільні продукти мікросомального окиснення (першої фази детоксикації) і забезпечує другу фазу детоксикації (кон'югацію) із виведенням нетоксичних сполук з організму [5, 6].

З точки зору протидії вільнорадикальним впливам у клінічній практиці добре зарекомендував препарат кверцетину — флавоноїду рослинного походження, який гальмує процеси ПОЛ та ОМБ мембран, стимулює активність каталази і супероксиддисмутази (СОД) у клітинах [1—3, 7, 8].

Мета роботи — дослідити стан оксидантно-антиоксидантного гомеостазу, інтенсивність апоптозу гепатоцитів за вмістом у крові цитокератину-18 у хворих на неалкогольний стеатогепатит, цукровий діабет типу 2 залежно від стадії діабетичної хвороби нирок та вивчити вплив комплексу засобів на дані чинники.

Матеріали та методи

Проведено дослідження в динаміці лікування у 75 хворих на неалкогольний стеатогепатит із ЦД 2 типу та ДХН I—III стадії. Залежно від лікування хворих розподілили на дві групи: контрольну (n = 37), яка отримувала гіпокалорійну дієту з урахуванням обмежень дієти № 9, для лікування активного неалкогольного стеатогепатиту — есенціальні фосфоліпіди («Ессенціалє форте Н» (Санофі-Авенсіс/Наттерманн енд Сайі ГмбХ) у дозі 300 мг по 2 капс. тричі на добу) впродовж 30 днів, для лікування супутнього цукрового діабету 2 типу та гіперліпідемії — метформіну гідрохлорид («Метформін-Тева», Тева Оперейшнз, Польща) у дозі 1000 мг/добу, розувастатин («Розувастатин-Тева», Тева Оперейшнз, Польща) у дозі 5 мг/добу впродовж 30 днів, та основну групу (n = 38), яка, окрім аналогічних дієтичних рекомендацій, гіпоглікемізувальної та гіполіпідемічної терапії, есенціальних фосфоліпідів упродовж місяця, отримувала препарат кверцетину та повідону («Корвітин», «Борщагівський ХФЗ», Україна) у дозі 500 мг внутрішньовенно у 100 мл ізотонічного розчину натрію хлориду впродовж 10 днів.

Середній вік пацієнтів становив (54,7 ± 3,56) року. Групи хворих були рандомізовані за віком, співвідношенням статей і тривалістю захворювання. Групу порівняння для презентації середніх референтних значень показників гомеостазу утворили 30 практично здорових осіб відповідного віку.

Діагноз НАСГ установлювали згідно з уніфікованим клінічним протоколом, затвердженим наказом МОЗ України № 826 від 06.11.2014 р., за наявності критеріїв заперечення хронічних дифузних захворювань печінки вірусного, спадкового, автоімунного чи медикаментозного генезу як причини цитолітичного, холестатичного, мезенхімально-запального синдромів, а також за результатіами ультрасонографії на ультразвуковому сканері Ultima PA («Радмир», Харків) із зсувнохвильовою еластографією для визначення стадії фіброзу печінки [2], обчисленням гепато-ренального індексу, а також біохімічного розширеного стеатотесту (SteatoTest, ASH та NASH-Test (BioPredictive, Франція)) для встановлення ступеня стеатозу печінки та його природи (алкогольної чи неалкогольної).

Діагностику ЦД 2 типу здійснювали згідно з уніфікованим клінічним протоколом, затвердженим наказом МОЗ України № 1118 від 21.12.2012 р. Діагностику та лікування ДХН проводили за рекомендаціями клінічних настанов Інституту нефрології НАМН України (2012). Обчислення швидкості клубочкової фільтрації

(ШКФ) здійснювали за допомогою калькулятора ШКФ Інституту нефрології НАМН України за середньою величиною трьох показників: кліренсом креатиніну за формулою Кокрофта-Голта, MDRD та CKDEPI [3]. Визначення стадій ДХН проводили за класифікацією C. E. Mogensen (1983) [5, 6].

Інтенсивність ОМБ у сироватці крові визначали за методом О. Є. Дубініної та співавт. у модифікації І. Ф. Мещишена за вмістом у крові альдегід- та кетондинітро-фенілгідразонів (АКДНФГ). Вміст у крові продуктів ПОЛ — ізольованих подвійних зв'язків (ІПЗ) у сполуках, дієнових кон'югатів, кетодієнів та спряжених трієнів — за І. А. Волчегорським і співавт., малонового альдегіду (МА) у плазмі крові та еритроциті — за Ю. А. Владимировим і А. І. Арчаковим, відновленого глутатіону (ВГ) — титраційним методом за О. В. Травіною у модифікації І. Ф. Мещишена та І. В. Петрової, активність ферментів системи АОЗ: глутатіонпероксидази (ГП) і глутатіон-S-трансферази — за І. Ф. Мещишеним, каталази — за М. А. Королюк та співавт. Активність ферментів розраховували на 1 г гемоглобіну. Вміст у крові цитокератину-18 (ЦК-18) визначали методом імуноферментного аналізу з використанням реактивів фірми Elisa, гомоцистеїну — за допомогою набору реактивів Axis Homocysteine Enzyme Immunoassay.

Перед перевіркою статистичних гіпотез проведено аналіз нормальності розподілу величин у рандомізованих вибірках шляхом визначення коефіцієнтів асиметрії та ексцесу за допомогою критерію Хана — Шапіро — Уїлкі. Вірогідність різниці середньої арифметичної та її похибки між групами дослідження визначали за допомогою двостороннього непарного t-критерію Стьюдента. Різницю вважали вірогідною при рівні значущості $p < 0,05$. Критерій Стьюдента застосовували лише в разі нормального розподілу за рівності генеральних дисперсій порівнюваних вибірок, яку перевіряли за допомогою F-критерію Фішера. В інших випадках для порівняння отриманих результатів використовували непараметричний ранговийкритерій Манна — Уїтні. Вірогідність змін варіацій у динаміці лікування в разі нормального розподілу у вибірках визначали за парним критерієм Стьюдента, в інших випадках — за непараметричним парним Т-критерієм Вілкоксона. Для проведення статистичного аналізу отриманих даних використовували програмні пакети Statistica for Windows версії 8.0 (StatSoftinc., США), Microsoft Excel 2007 (Microsoft, США).

Результати та обговорення

Аналіз отриманих даних показав, що до лікування у хворих обох груп мав місце значний оксидантний стрес, який супроводжувався істотним накопиченням у крові проміжних та кінцевих продуктів ПОЛ та ОМБ. Так, до лікування вміст МА у плазмі крові перевищував референтні значення в 2,1 разу ($p < 0,05$), ІПЗ — у 1,9 разу ($p < 0,05$), АКДНФГ — у 2,3 разу ($p < 0,05$) (табл. 1). Стан системи АОЗ був розбалансований. Так, вміст у крові ВГ був нижчим щодо референтних показників у 1,7 разу ($p < 0,05$), активність ГП — у 1,3 разу ($p < 0,05$), що пояснює високу інтенсивність оксидантного стресу в обстежених хворих.

Продукти ПОЛ та ОМБ на тлі істотної недостатності системи АОЗ призвели до активації процесів апоптозу гепатоцитів. Доказом цього є істотне зростання вмісту в крові ЦК-18 — у 7,5 разу ($p < 0,05$) порівняно з референтними значеннями.

Таблиця 1. Показники оксидантного стресу, системи антиоксидантного захисту та маркери апоптозу гепатоцитів у хворих із поєднаним перебігом неалкогольного стеатогепатиту, цукрового діабету 2 типу та діабетичної хвороби нирок у динаміці лікування (M ± m)

Показник	Референтні значення (n = 30)	Контрольна група (n = 37)		Основна група (n = 38)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
МА у плазмі крові, мкмоль/(год·л)	2,22 ± 0,09	4,71 ± 0,09*	3,18 ± 0,07*#	4,73 ± 0,07*	2,35 ± 0,05#&
ІПЗ, Е220/мл	2,89 ± 0,02	5,53 ± 0,06*	4,76 ± 0,05*#	5,52 ± 0,08*	3,28 ± 0,04*#&
АКДНФГ, о.од.г /л білка	1,37 ± 0,03	3,17 ± 0,08*	2,75 ± 0,04*#	3,19 ± 0,05*	1,70 ± 0,03*#&
ВГ, мкмоль/л	0,93 ± 0,04	0,56 ± 0,05*	0,65 ± 0,04*	0,55 ± 0,06*	0,83 ± 0,02#&
ГП, нмоль ВГ/(хв · г Hb)	152,22 ± 3,46	120,31 ± 5,45*	131,64 ± 5,14*	122,18 ± 5,36*	149,85 ± 3,25#&
ЦК-18, ОД/л	57,62 ± 5,37	428,34 ± 17,87*	385,83 ± 15,83*	430,52 ± 18,45*	249,28 ± 12,19*#&
Гомоцистеїн, мкмоль/л	9,93 ± 0,42	38,27 ± 1,51*	32,62 ± 1,37*	39,23 ± 1,43*	20,42 ± 1,31*#&

Примітка. * Різниця щодо референтних значень статистично значуща ($p < 0,05$).

Різниця щодо показників до лікування статистично значуща ($p < 0,05$).

& Різниця щодо показників контрольної групи після лікування статистично значуща ($p < 0,05$).

Таблиця 2. Матриця кореляційних зв'язків морфофункціональних показників печінки, нирок, вмісту в крові цитокератину-18 та гомоцистеїну із показниками оксидантно-антиоксидантного гомеостазу у хворих із поєднаним перебігом неалкогольного стеатогепатиту, цукрового діабету 2 типу та діабетичної хвороби нирок

Показник	МА	ІПЗ	ДК	АКДФГ	ВГ	ГП	Каталаза
Білірубін	0,32*	0,43*	0,41*	0,38*	–0,45*	–0,21	–0,23
АЛТ	0,53*	0,57*	0,58*	0,44*	–0,69*	–0,34*	–0,37*
АСТ	0,51*	0,53*	0,51*	0,39*	–0,64*	–0,33*	–0,38*
ГГТП	0,49*	0,44*	0,47*	0,32*	–0,57*	–0,20	–0,25
ЛФ	0,41*	0,43*	0,42*	0,33*	–0,43*	–0,28*	–0,12
Тимолова проба	0,48*	0,49*	0,47*	0,45*	–0,68*	–0,35*	–0,37*
Альбумін	–0,34*	–0,41*	–0,42*	–0,34*	0,59*	0,43*	0,45*
Креатинін	0,58*	0,59*	0,60*	0,63*	–0,67*	–0,50*	–0,53*
ШКФ	–0,61*	–0,63*	–0,65*	–0,62*	0,62*	0,32*	0,33
Стеатотест	0,60*	0,62*	0,63*	0,51*	–0,65*	–0,49*	–0,50*
NASH-тест	0,63*	0,65*	0,66*	0,52*	–0,68*	–0,53*	–0,56*
Фібротест	0,54*	0,57*	0,59*	0,57*	–0,67*	–0,55*	–0,57*
ЦК-18	0,63*	0,68*	0,72*	0,70*	–0,75*	–0,64*	–0,65*
Гомоцистеїн	0,51*	0,53*	0,57*	0,44*	–0,61*	–0,43*	–0,48*

Примітка. * Статистично значущий коефіцієнт кореляції ($p < 0,05$).
ДК — дієнові кон'югати; АЛТ — аланінамінотрансфераза; АСТ — аспартатамінотрансфераза;
ГГТП — γ-глутамілтранспептидаза; ЛФ — лужна фосфатаза.

Унаслідок інтенсивного оксидантного стресу та метаболічної інтоксикації збільшився вміст у крові гомоцистеїну — в 3,9 разу ($p < 0,05$), що підвищило ризик пошкодження ендотелію та прогресування ДХН.

Результати кореляційного аналізу свідчать про наявність сильного та середньої сили зв'язків між показниками оксидантного стресу та вмістом ЦК-18 і гомоцистеїну в крові хворих на НАСГ із ДХН на тлі ЦД 2 типу (табл. 2), а також слабкого та середньої сили зв'язків з маркерами пошкодження печінки при НАСГ та стадією ДХН ($p < 0,05$).

Аналіз показників після лікування виявив більшу ефективність терапії з використанням кверцетину. Так, істотно підвищений вміст у крові МА до лікування під впливом терапії знизився в контрольній групі в 1,5 разу ($p < 0,05$), в основній групі — в 2,0 разу ($p < 0,05$), проміжного продукту ПОЛ ІПЗ — відповідно в 1,2 та 1,7 разу ($p < 0,05$). Суттєво вплинула призначена терапія на рівень у крові АКДНФГ ОХ: він знизився відповідно у 1,2 та 1,9 разу ($p < 0,05$). Таким чином, після лікування встановлено зменшення інтенсивності оксидантного стресу як за окисненням структурних ліпідів мембран клітин, зокрема ендотелію, гепатоцитів та подоцитів, так і структурних білків, що зумовлено підсиленням активності АОЗ. Про це свідчить відновлення більшої кількості глутатіону в еритроцитах: у контрольній групі — в 1,2 разу ($p > 0,05$), в основній групі — в 1,5 разу ($p < 0,05$) та статистично значуще ($p < 0,05$) зростання активності ГП після лікування лише у хворих основної групи в 1,2 разу (див. табл. 1).

Отримані результати свідчать, що істотне зниження інтенсивності процесів апоптозу після лікування зареєстровано лише у хворих основної групи. Так, середній вміст у крові ЦК-18 у хворих на НАСГ із ДХН основної групи після лікування статистично значуще ($p < 0,05$) знизився в 1,7 разу, тоді як у хворих контрольної групи зміни були статистично незначущі.

Вплив терапії з додаванням кверцетину на вміст в крові гомоцистеїну також був більшим — він знизився 1,9 разу ($p < 0,05$), а у хворих контрольної групи показник лише мав тенденцію до зниження ($p > 0,05$).

Висновки

У хворих на ЦД 2 типу за наявності ДХН з коморбідним перебігом НАСГ супроводжується істотним зростанням інтенсивності оксидантного стресу, вмісту в крові проміжних та кінцевих продуктів ПОЛ та окисної модифікації білків у 1,9—2,3 разу ($p < 0,05$).

У хворих на ЦД 2 типу пошкоджувальна дія оксидантного стресу призводить до активації процесів апоптозу гепатоцитів (підвищення вмісту в крові ЦК-18 у 7,5 разу ($p < 0,05$)) із прогресуванням НАСГ та зростання ризику пошкодження

ендотелію внаслідок атерогенезу (продукція гомоцистеїну збільшена в 3,9 разу ($p < 0,05$)) із прогресуванням ДХН.

Комплексна терапія НАСГ та ЦД типу 2 із ДХН у хворих на ЦД 2 типу сприяє статистично значущому зниженню інтенсивності оксидантного стресу, підсиленню активності чинників АОЗ (відновленого глутатіону, глутатіонпероксидази), наслідком чого є істотне зниження процесів апоптозу гепатоцитів (зменшення вмісту ЦК-18 у 1,7 разу) та пошкодження ендотелію (зниження рівня в крові гомоцистеїну в 1,9 разу).

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція та дизайн дослідження — О.Х., З.К., А.А.; збір матеріалу, редагування тексту — З.К., А.А.; опрацювання матеріалу, написання тексту — О.Х., З.К.

Список літератури

1. Вовкун Т.В., Янчук П.І., Штанова Л.Я. та ін. Корвітин модулює вміст ліпідів у жовчі щурів // Ukr. Biochem. J. — 2019. — 91(6). — С. 112—121. doi: https://doi.org/10.15407/ubj91.06.112.
2. Динник Н.В. Застосування неінвазивних біомаркерів та місце цитокератину 18 у діагностиці пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки // Український науково-медичний молодіжний журнал. — 2016. — №2(95). — С. 12—18. http://mmj.nmuofficial.com/index.php/journal/article/view/129.
3. Зупанец И.А., Подпружников Ю.В., Шаламай А.С., Безуглая Н.П. Изучение фармакокинетики лекарственного препарата «Корвитин®» // Медичний альманах. — 2011. — 14(6). — С. 81—83.
4. Хухліна О.С., Антонів А.А. Інтенсивність нітрозитивного та оксидативного стресу у хворих на неалкогольний стеатогепатит за коморбідності із хронічною хворобою нирок // Сучасна гастроентерол. — 2018. — 3(101). — С. 21—26.
5. Хухліна О.С., Антонів А.А. Клінічний перебіг неалкогольного стеатогепатиту за коморбідності з хронічною хворобою нирок I—III стадії // Гепатологія. — 2017. — №4(38). — С. 37—48.
6. Хухліна О.С., Антонів А.А., Мандрик О.Є., Гринюк О.Є. Неалкогольна жирова хвороба печінки та коморбідні стани: особливості патогенезу, клініки, діагностики, лікування. — Чернівці, 2017. — 88 с.
7. Jin H.B., Yang Y.B., Song Y.L., etal. Protective roles of quercetin in acute myocardial ischemia and reperfusion injury in rats // Mol. Biol. Rep. — 2012. — 9(12). — P. 11005—11009.
8. Jung C.H., Cho I, Ahn J, Jeon T.I., Ha T.Y. Quercetin reduces high-fat diet-induced fat accumulation in the liver by regulating lipid metabolism genes // Phytother. Res. — 2013. — 27(1). — P. 139—143.
9. Pisonero-Vaquero S., González-Gallego J., Sánchez-Campos S., García-Mediavilla M.V. Flavonoids and related compounds in nonalcoholic fatty liver disease therapy // Curr. Med. Chem. — 2015. — 22(25). — P. 2991—3012.
10. Son H.Y., Lee M.S., Chang E. et al. Formulation and characterization of quercetin-loaded oil in water nanoemulsion and evaluation of hypocholesterolemic activity in rats // Nutrients. — 2019. — 11(2). pii: E244/.

О.С. Хухлина, З.Я. Коцюбийчук, А.А. Антонив

Буковинский государственный медицинский университет, Черновцы

Эффективность коррекции оксидантного стресса при неалкогольном стеатогепатите и диабетической болезни почек у больных с сахарным дибетом 2 типа

Цель — исследовать состояние оксидантно-антиоксидантного гомеостаза, интенсивнисть апоптоза гепатоцитов по содержанию в крови цитокератина-18 у больных с неалкогольным стеатогепатитом, сахарным диабетом 2 типа в зависимости от стадии диабетической болезни почек и изучить влияние комплекса средств на данные факторы.

Материалы и методы. Проведено исследование в динамике лечения у 75 больных неалкогольным стеатогепатитом с сахарным диабетом 2 типа и диабетической болезнью почек I—III стадии. В зависимости от лечения больных разделили на две группы: контрольную (n = 37), которая получала гипокалорийную диету с учетом ограничений диеты №9, для лечения активного неалкогольного стеатогепатита — эссенциальные фосфолипиды («Эссенциале форте Н» в дозе 300 мг по 2 капс. три раза в сутки) в течение 30 дней, для лечения сопутствующего сахарного диабета 2 типа и гиперлипидемии — метформина гидрохлорид («Метформин-Тева») в дозе 1000 мг/сут, розувастатин («Розувастатин-Тева») в дозе 5 мг/сут в течение 30 дней, и основную группу (n = 38), которая, кроме аналогичных диетических рекомендаций, гипогликемизирующей и гиполипидемической терапии, эссенциальных фосфолипидов в течение месяца, получала препарат кверцетина и повидона («Корвитин») в дозе 500 мг в 100 мл изотонического раствора натрия хлорида в течение 10 дней. Средний возраст пациентов составил (54,7 ± 3,56) года. Группы больных были рандомизированы по возрасту, соотношению полов и длительности заболевания.

Результаты. До лечения у больных обеих групп установлено наличие оксидантного стресса значительной степени, который сопровождался накоплением в крови промежуточных и конечных продуктов перекисного окисления липидов и окислительной модификации белков. Содержание малонового альдегида в плазме крови превышало

референтные значения в 2,1 раза ($p < 0,05$). Состояние системы антиоксидантной защиты было разбалансировано. Уровень в крови глутатиона восстановленного был ниже относительно показателя практически здоровых лиц в 1,7 раза ($p < 0,05$), активность глутатионпероксидазы — в 1,3 раза ($p < 0,05$), что объясняет высокую интенсивность оксидантного стресса у обследованных больных.

Выводы. У больных с сахарным диабетом 2 типа при наличии диабетической болезни почек с коморбидной течением неалкогольного стеатогепатита наблюдается значительное возрастание интенсивности оксидантного стресса, содержания в крови промежуточных и конечных продуктов перекисного окисления липидов и окислительной модификации белков в 1,9—2,3 раза ($p < 0,05$).

Ключевые слова: неалкогольный стеатогепатит, сахарный диабет 2 типа, диабетическая болезнь почек, оксидантно-антиоксидантный гомеостаз, апоптоз, атеросклероз, кверцетин.

O. S. Khukhlina, Z. Y. Kotsiubiichuk, A. A. Antoniv

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi

Effectiveness of oxidative stress correction at non-alcoholic steatohepatitis and diabetic kidney disease in patients with type 2 diabetes mellitus

Objective — to study the state of oxidative-antioxidant homeostasis, intensity of hepatocytes' apoptosis based on the blood levels of cytokeratin-18 in patients with non-alcoholic steatohepatitis (NASH) and type 2 diabetes mellitus (DM 2) depending on the stage of diabetic kidney disease, and to investigate effects of the medications' complex on the above factors.

Materials and methods. The investigation was performed in the dynamics of treatment of 75 NASH patients with DM 2 and DKD of stage I—III. Depending on the treatment type, patients were divided into two groups. The control group (37 patients) was administered a hypocaloric diet with account of dietary restrictions #9, received essential phospholipids (Essentiale forte H) 300 mg 2 caps. 3 times a day) during 30 days for the NASH treatment, and antidiabetic and lipid-lowering therapy with metformin hydrochloride (Metformin -Teva) 1000 mg per day, rosuvastatin (5 mg 1 time per day) for 1 month. The main group consisted of 38 patients and in addition to the similar 30 days of dietary recommendations, essential phospholipids, hypoglycemic and hypolipidemic therapy, received quercetin and povidone (Corvitin) 500 mg intravenously in 100 ml of isotonic sodium 10 mg for 10 days. The mean age of patients was (54.7 ± 3.56) years. Both groups were randomized by age, gender ratio and disease duration.

Results. Before the treatment, the significant degree of oxidative stress was established, which was accompanied by accumulation in the blood of intermediate and final products of lipid peroxidation and oxidative modification of proteins. Blood plasma levels of malonic aldehyde exceeded the reference values in 2.1 times ($p < 0.05$). The state of the antioxidant defense system was significantly disbalanced. The blood levels of reduced glutathione were in 1.7 times lower than in healthy individuals ($p < 0.05$), glutathione peroxidase activity was inhibited in 1.3 times ($p < 0.05$), which explains the high intensity of oxidative stress in the examined patients.

Conclusions. In patients with type 2 diabetes mellitus, accompanied by diabetic kidney disease with comorbid non-alcoholic steatohepatitis, the significant increase in the oxidative stress intensity was observed, together with 1 to 3-fold raise (< 0.05) in the blood levels of intermediate and final products of lipid peroxidation and oxidative proteins' modification.

Key words: non-alcoholic steatohepatitis, type 2 diabetes mellitus, diabetic kidney disease, oxidative-antioxidant homeostasis, apoptosis, atherosclerosis, quercetin.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

Хухліна О. С., Коцюбійчук З. Я., Антонів А. А. Ефективність корекції оксидантного стресу при неалкогольному стеатогепатиті та діабетичній хворобі нирок у хворих на цукровий дібет 2 типу // Український терапевтичний журнал. — 2021. — № 3. — С. 35—40. http://doi.org/10.30978/UTJ2021-3-35.

Khukhlina OS, Kotsiubiichuk ZY, Antoniv AA. Effectiveness of oxidative stress correction at non-alcoholic steatohepatitis and diabetic kidney disease in patients with type 2 diabetes mellitus [in Urkainian]. Ukrainian Therapeutic Journal. 2021;3:35-40. http://doi.org/10.30978/UTJ2021-3-35.

DOI: http://doi.org/10.30978/UTJ2021-3-41
УДК 616.002.182-07

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

Саркоїдоз — мультисистемність ураження і складнощі діагностики

Г. С. Ісаєва,
О. О. Буряковська,
Т. І. Піун

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

На клінічному прикладі маніфестації саркоїдозу у молодого чоловіка розглянуто особливості клінічної симптоматики та складнощі діагностики цього захворювання. Саркоїдоз є рідкісним мультисистемним запальним гранульоматозним захворюванням невстановленої етіології. Поширеність саркоїдозу, за даними різних авторів, становить від 7,5 до 64,0 випадків на 100 тис. населення. Клінічні вияви саркоїдозу залежать від кількості уражених органів, ступеня їх структурно-функціональних порушень і виразності загальнозапальних симптомів. Найчастіше до процесу залучаються внутрішньогрудні лімфатичні вузли, легені, шкіра та очі. Ураження скелетно-м'язової системи трапляється рідко, 10—15 % пацієнтів із саркоїдозом мають асоційовану артропатію. В статті особливу увагу приділено важливості оцінки суглобового синдрому та візуалізації органів грудної порожнини, а також оцінці динаміки змін прогресування хвороби. Висвітлено зміни лабораторних показників і даних інструментальних методів діагностики. Проведено аналіз даних літератури щодо саркоїдозу. Наголошено на обмеженості сучасних методів діагностики, а також на неспецифічності клінічних виявів. Лікар має змогу спиратися лише на результати гістологічних досліджень або візуалізації за допомогою комп'ютерної томографії та ядерної магнітно-резонансної томографії. Симптомокомплекс, відомий як синдром Лефгрена, маніфестує комбінацією шкіряних виявів, внутрішньогрудної лімфаденопатії та суглобового синдрому. Трапляється дуже рідко. У наведеному клінічному випадку як базисну терапію використано медрол у дозі 16 мг/добу. Терапія глюкокортикостероїдами була асоційована з позитивною динамікою клінічних та лабораторних показників, зменшенням розміру новоутворення середостіння та поліпшенням самопочуття пацієнта.

Ключові слова:
саркоїдоз, суглобовий синдром, новоутворення середостіння.

Саркоїдоз — мультисистемне запальне гранульоматозне захворювання невстановленої етіології. За даними різних авторів, поширеність саркоїдозу становить від 7,5 до 64,0 випадку на 100 тис. населення [2], захворюваність — 1,0—35,5 випадку на 100 тис. населення на рік [7]. Найчастіше хвороба маніфестує у чоловіків і жінок віком 25—45 років, другий віковий період для початку саркоїдозу (50 років) характерний для жінок [7]. K. M. Hena продемонстрував залежність перебігу хвороби та клінічних виявів від соціально-економічного статусу і раси пацієнта [2].

Найчастіше при цьому захворюванні вражаються дихальна система, лімфатичні вузли, шкіра, очі. Більш ніж у 90 % пацієнтів саркоїдоз маніфестує ураженням легень [3]. За даними C. W. Li та співавт., понад 40 % пацієнтів з ураженням легень мають екстрапульмональні вияви захворювання [5]. Від 5 до 15 % пацієнтів мають екстрапульмональні локалізації саркоїдозу без залучення легень та середостіння [7]. Зазвичай наявність шкірних виявів саркоїдозу значно прискорює встановлення правильного діагнозу [8]. Симптоми неспецифічні: кашель, ускладнене дихання, дискомфорт у грудній клітці, помірна задишка, субфебрильна лихоманка, втрата маси тіла, швидка втомлюваність, нічний піт. Симптоми можуть варіювати від мінімально виразних до таких, які значно обмежують повсякденну активність. У більшості хворих тривало існують помірні вияви захворювання.

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Ісаєва Ганна Сергіївна
зав. відділу комплексного зниження хронічних неінфекційних захворювань
E-mail: anna_isayeva_74@yahoo.co.uk

Стаття надійшла до редакції
8 вересня 2021 р.

Діагностичний процес потребує візуалізації за допомогою комп'ютерної або ядерно-резонансної томографії насамперед органів грудної порожнини та проведення гістологічного дослідження тканей уражених ділянок. Крім того, пацієнту необхідні консультації лікарів різного профілю: пульмонолога, ревматолога, терапевта, дерматолога та інших. Це ускладнює та уповільнює діагностичний процес, затримує встановлення правильного діагнозу і лікування та, як наслідок, погіршує прогноз. Перший лікар, до якого звертається хворий на саркоїдоз, установлює цей діагноз лише в 15,3 % випадків. За даними M. A. Judson та співавт., мінімальна затримка діагнозу при пульмональній формі саркоїдозу становить 6 міс [4]. У середньому до встановлення правильного діагнозу пацієнт «проходить» трьох лікарів [6].

З огляду на складнощі при діагностиці зазначеного захворювання наводимо клінічний випадок саркоїдозу у 31-річного чоловіка білої раси, який звернувся до клініки Інституту терапії імені Л. Т. Малої.

На момент звернення до Інституту основними скаргами пацієнта були біль в обох ступне-гомілкових суглобах, набряк та почервоніння цієї ділянки шкіри, підвищення температури тіла до 38,4 °С, загальна слабкість.

Анамнез хвороби: захворів гостро 19 серпня 2019 р., коли зранку вперше з'явилися біль, скутість і набряк гомілковостопних суглобів, температура тіла підвищилася до 38,4 °С. За кілька днів до цього з'явилося почервоніння на шкірі обличчя у вигляді метелика (рис. 1), яке не супроводжувалося жодними суб'єктивними відчуттями. За місяць до вияву перших скарг пацієнт відзначив втрату маси тіла на 6—7 кг.

З анамнезу життя: шкідливих звичок не має. Одружений. Має доньку.

Дані об'єктивного обстеження: індекс маси тіла — 26,2 кг/м^2. Температура тіла в пахвових западинах — 37,7 °С. На шкірі обличчя симетричні висипання червоного кольору, які незначно підіймаються над поверхнею шкіри, безболісні, з чіткими межами, з елементами лущення. Шийні лімфовузли збільшені, при пальпації рухливі, безболісні. Над легкими перкуторно — легеневий звук, аускультативно — везикулярне дихання. Частота дихальних рухів — 18 на хвилину. Сатурація — 99 %. Артеріальний тиск — 115/80 мм рт. ст. Частота серцевих скорочень — 92 на хвилину. Живіт м'який, безболісний. Печінка і селезінка — не збільшені. Симптом Пастернацького негативний з обох боків. Набряк навколо правого гомілковостопного суглоба, почервоніння шкіри над суглобом, яке виступає над поверхнею шкіри, болючість при пальпації (див. рис. 1).

Проведено клінічний і біохімічний аналіз крові (табл. 1, 2). Вміст С-реактивного білка 04.09.2019 р. становив 6 мг/л, 06.09.2019 р. — 24 мг/л.

Результати тестів на маркери вірусних гепатитів В та С були негативні, так само, як і результати тестів на маркери системних захворювань

Рис. 1. Почервоніння на шкірі обличчя у вигляді метелика, набряклість і почервоніння обох гомілковостопних суглобів

Таблиця 1. Клінічний аналіз крові

Показник	04.09.19	06.09.19
Лейкоцити, 10^9/л	7,3	7,2
Лімфоцити, 10^9/л	2,4	2,4
Моноцити, 10^9/л	0,7	0,8
Гранулоцити, 10^9/л	4,2	4,1
Лімфоцити, %	33,1	33,3
Еритроцити, 10^{12}/л	4,74	4,70
Гемоглобін, г/л	143	140
Гематокрит, %	42,1	43,3
Середній об'єм еритроцитів, фл	88,8	87,6
Середній вміст гемоглобіну в еритроциті, пг	30,2	30,5
Середня концентрація гемоглобіну в еритроциті, г/л	340	321
Індекс розподілу еритроцитів, %	12,4	11,8
Тромбоцити,10^9/л	426,6	413,7
Середній розподіл тромбоцитів, фл	7,3	7,1
Тромбокрит, %	0,266	0,250
Розподіл тромбоцитів за розміром, %	15,1	16,2
Швидкість осідання еритроцитів, мм/год	31	35

Таблиця 2. Біохімічний аналіз крові 04.09.2019 р.

Аспартатамінотрансфераза, ОД/л	35
Аланінамінотрансфераза, ОД/л	67
Лужна фосфатаза, ОД/л	154
Тимолова проба, од. SH	1,0
Білірубін загальний, мкмоль/л	9,4
прямий, мкмоль/л	2,0
непрямий, мкмоль/л	7,4
Загальний холестерин, ммоль/л	4,95
Тригліцериди, ммоль/л	1,36
Холестерин ліпопротеїнів дуже низької густини, ммоль/л	0,61
Глюкоза, ммоль/л	4,83
Сечовина, ммоль/л	5,1
Креатинін, мкмоль/л	101
Реакція мікропреципітації	Негативна
Сечова кислота, мкмоль/л	416
γ-Глутамілтранспептидаза, ОД/л	37,7
Амілаза, ОД/л	73
Холестерин ліпопротеїнів високої густини, ммоль/л	1,38
Коефіцієнт атерогенності	2,59
Холестерин ліпопротеїнів низької густини, ммоль/л	2,96

(хроматин, антитіла IgG; рибосомальний протеїн, антитіла IgG; SS-B, антитіла IgG; Sm антитіла IgG; Sm/RNP, антитіла IgG; RNP, антитіла IgG; Scl-70, антитіла IgG; Jo-1, антитіла IgG; центромер B, антитіла IgG).

Ренгенографія органів грудної клітки 04.09.2019 р.: легені та серце без патологічних змін. Синуси вільні. Діафрагма рухлива.

Електрокардіографія 04.09.2019 р.: синусовий ритм. Частота серцевих скорочень — 70 на хвилину. Синдром передчасної реполяризації шлуночків.

Ультразвукове дослідження серця 10.09.2019 р. (табл. 3).

Порожнини серця не розширені. Скорочення міокарда лівого шлуночка в нормі. Клапанний апарат збережений.

Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини 10.09.2019 р.: без патології.

Магнітно-резонансна томографія ілеосакральних зчленувань 05.09.2019 р.: МР-ознаки дегенеративно-дистрофічних змін попереково-клубового відділу хребта.

З 05.09.2019 р. пацієнт отримував препарат «Аркоксія» 90 мг на ніч. Під час лікування всі шкірні та суглобові вияви зникли (рис. 2).

Після заперечення системних захворювань з огляду на зниження маси тіла та підвищення гострофазових показників у пацієнта було запідозрено паранеопластичний артрит. Проведено комп'ютерну томографію (КТ) грудної та черевної порожнини. На комп'ютерних томограмах органів грудної порожнини виявлено ознаки новоутворення середостіння (рис. 3).

Для заперечення туберкульозу проведено квантифероновий тест 16.09.2019 р. Результат негативний.

Для верифікації етіології процесу пацієнта скеровано до Інституту медичної радіології імені

Таблиця 3. Ультразвукове дослідження серця 10.09.2019 р.

Аорта, см	3,0
Розкриття стулок аортального клапана, см	1,9
Ліве передсердя, см	3,2
Фракція викиду лівого шлуночка, %	68
Міжшлуночкова перегородка, см	0,9
Задня стінка, см	1,0
Кінцевий діастолічний розмір лівого шлуночка, см	4,7
Правий шлуночок, см	2,7
Праве передсердя, см	3,0
Нижня порожниста вена, см	1,6

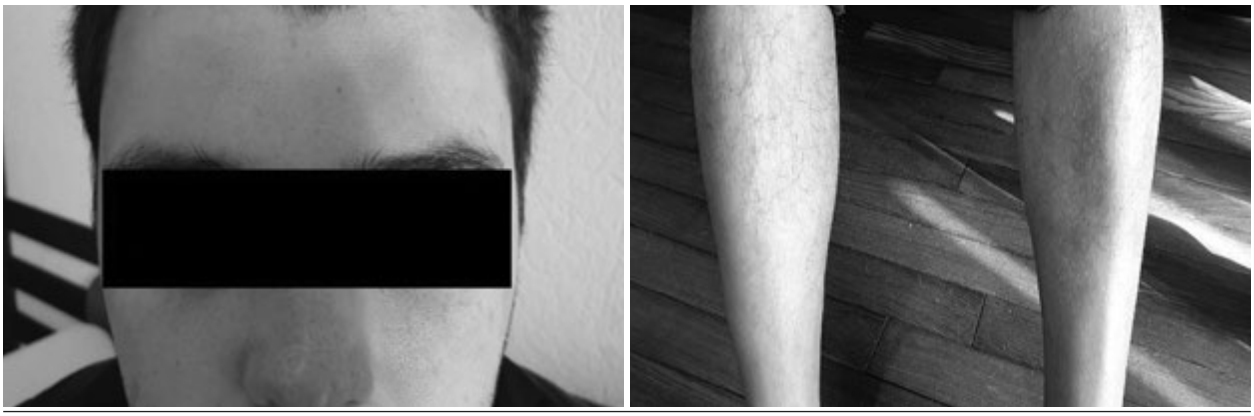


Рис. 2. Летучість шкірних симптомів

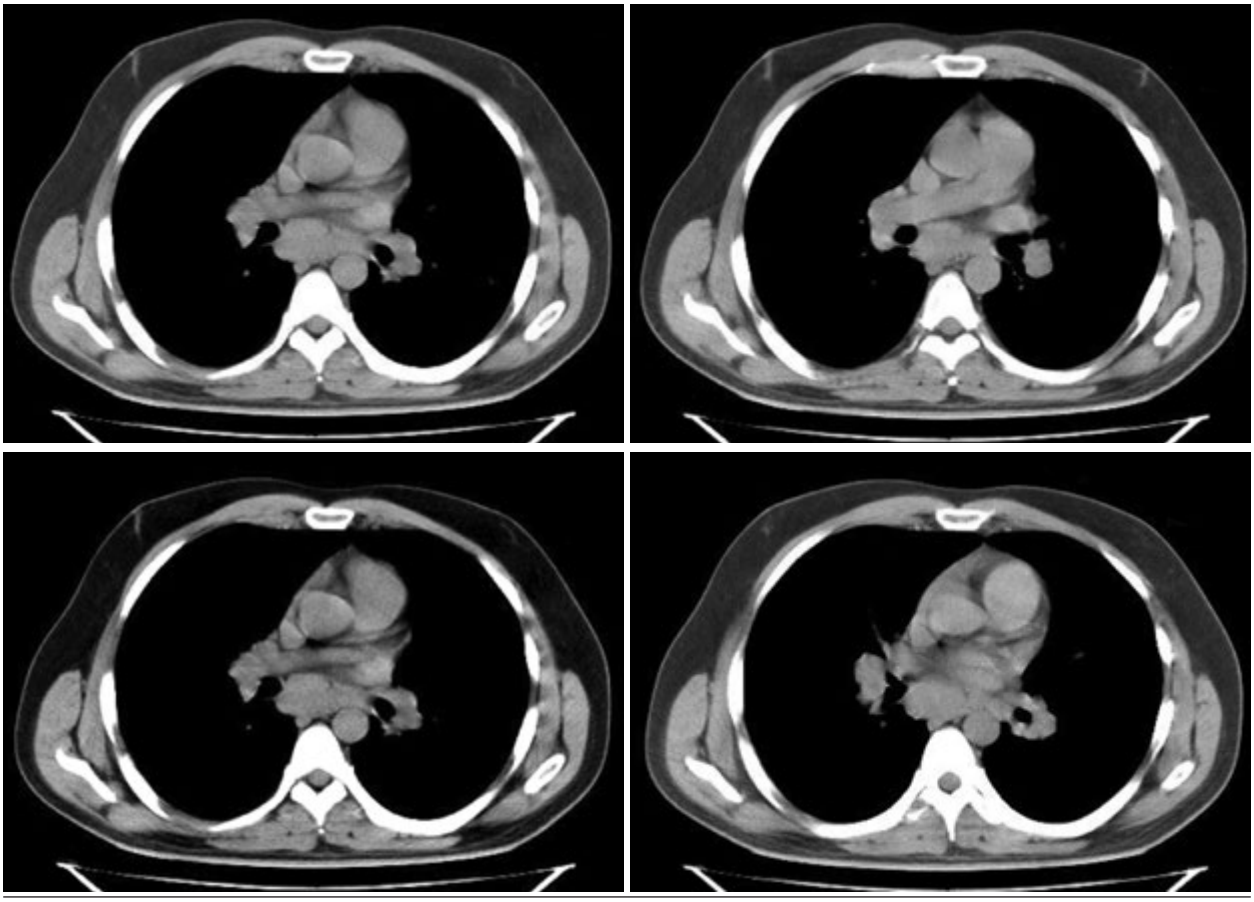


Рис. 3. КТ органів грудної порожнини 06.09.2019 р.: візуалізується новоутворення середостіння в підбіфуркаційному відділі грудної клітки

С. П. Григор'єва НАМН України. Проведено трепан-біопсію лімфатичного вузла середостіння. За результатами патогістологічного дослідження морфологічна картина новоутворення відповідає саркоїдозу лімфатичного вузла (рис. 4).

Таким чином, на підставі даних клінічних, лабораторних та інструментальних методів дослідження хворому встановлено діагноз: саркоїдоз легень, II стадія, гострий перебіг, з екстраторакальними виявами: вузлова еритема, поліартрит з ураженням колінних та гомілкових суглобів.

Призначено терапію: «Медрол» 16 мг вранці після їди, «Нольпаза» 20 мг двічі на добу всередину.

Через 1,5 року пацієнту повторно проведено КТ органів грудної порожнини. На КТ-зрізах не виявлено новоутворення середостіння (рис. 5).

Нині на тлі призначеної терапії спостерігається позитивна динаміка: нормалізувалася

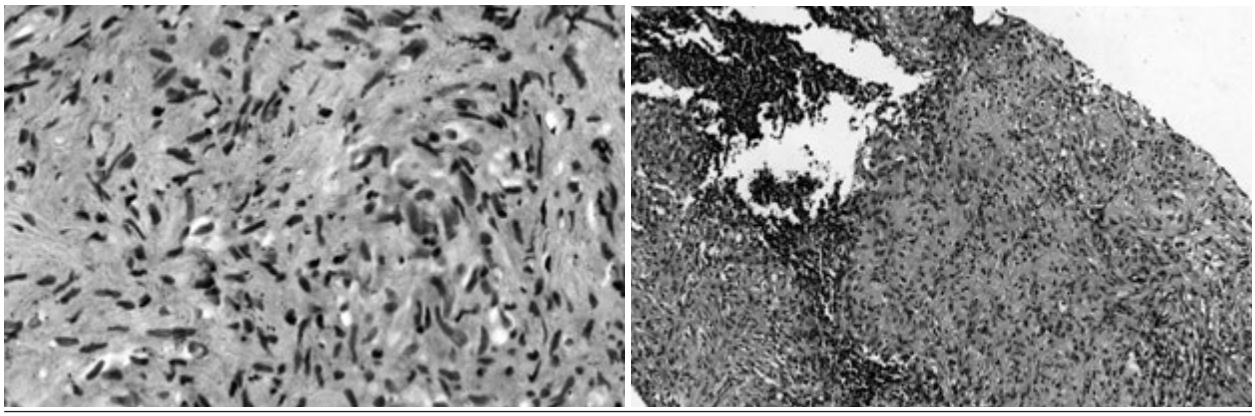


Рис. 4. Патогістологічна картина біоптату лімфатичного вузла середостіння

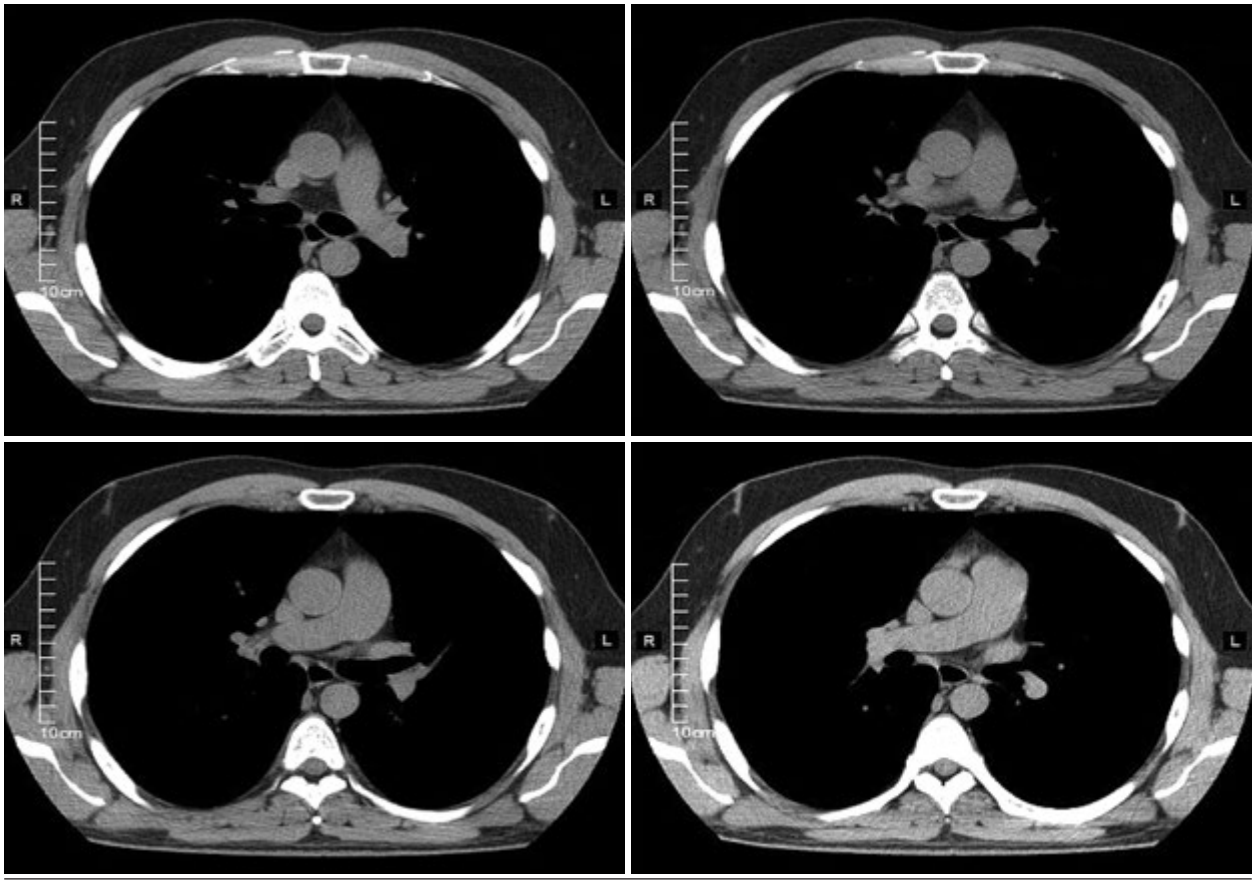


Рис. 5. Контрольне КТ органів грудної порожнини 23.04.2021 р.: відсутність ознак новоутворення середостіння

температура тіла, зникли болі та припухлість суглобів, а також шкірні вияви на обличчі.

Представлена клінічна ситуація є рідкісним випадком маніфестування саркоїдозу суглобовим синдромом та шкірними виявами. Цей симптомокомплекс відомий як синдром Лефгрена і може маніфестувати комбінацією шкірних виявів, внутрішньогрудної лімфаденопатії та суглобового синдрому.

Наведена інформація корисна для лікарів загальної практики, сімейної медицини, ревматологів при консультуванні хворих із суглобовим синдромом.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження, редагування — Г. І.; збір та обробка матеріалу — О. Б., Т. П.; написання тексту — Г. І., О. Б.

Список літератури

1. Culver D. A., Judson M. A. New advances in the management of pulmonary sarcoidosis // BMJ.— 2019.— Vol. 367.— l5553. doi: 10.1136/bmj.l5553.
2. Hena K. M. Sarcoidosis Epidemiology: Race Matters // Front. Immunol.— 2020.— Vol. 11.— 537382. doi: 10.3389/fimmu.2020.537382.
3. Jain R. et al. Sarcoidosis: Causes, Diagnosis, Clinical Features, and Treatments // J. Clin. Med.— 2020.— Vol. 9 (4).— P. 1081. doi: 10.3390/jcm9041081.
4. Judson M. A. et al., ACCESS Research Group. The diagnostic pathway to sarcoidosis // Chest.— 2003.— P. 123 (2).— P. 406—412. doi: 10.1378/chest.123.2.406.
5. Li C. W. et al. Pulmonary sarcoidosis with and without extrapulmonary involvement: a cross-sectional and observational study in China // BMJ. Open.— 2018.— Vol. 8 (2).— P. e018865.
6. Rodrigues M. M., Coletta E. N., Ferreira R. G., Pereira C. A. Delayed diagnosis of sarcoidosis is common in Brazil // J. Bras Pneumol.— 2013.— Vol. 39 (5).— P. 539—546. doi: 10.1590/S1806-37132013000500003.
7. Valeyre D. et al. Clinical presentation of sarcoidosis and diagnostic work-up // Semin. Respir. Crit. Care Med.— 2014.— Vol. 35 (3).— P. 336—351. doi: 10.1055/s-0034-1381229.
8. Valeyre D. et al. Sarcoidosis // Lancet.— 2014.— Vol. 383 (9923).— P. 1155—1167. doi: 10.1016/S0140-6736 (13)60680-7.

А. С. Исаева, А. А. Буряковская, Т. И. Пиун

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

Саркоидоз — мультисистемность поражения и сложности диагностики

На клиническом примере манифестации саркоидоза у молодого мужчины рассмотрены особенности клинической симптоматики и сложности диагностики этого заболевания. Саркоидоз является редким мультисистемным воспалительным гранулематозным заболеванием неустановленной этиологии. Распространенность саркоидоза, по данным разных авторов, составляет от 7,5 до 64,0 случаев на 100 тыс. населения. Клинические проявления саркоидоза зависят от количества пораженных органов, степени их структурно-функциональных нарушений и выраженности общевоспалительных симптомов. Чаще всего в процесс вовлекаются внутригрудные лимфатические узлы, легкие, кожа и глаза. Поражение опорно-двигательного аппарата встречается довольно редко, 0—15 % пациентов с саркоидозом имеют ассоциированную артропатию. В статье особое внимание уделено важности оценки суставного синдрома и визуализации органов грудной полости, а также оценке динамики изменений прогрессирования болезни. Освещены динамические изменения лабораторных показателей и данных инструментальных методов диагностики. Проведен анализ данных литературы о саркоидозе. Подчеркнута ограниченность современных методов диагностики, а также неспецифичность клинических проявлений. Врач имеет возможность опираться только на результаты гистологических исследований или визуализации с помощью компьютерной томографии или ядерной магнитно-резонансной томографии. Симптомокомплекс, известный как синдром Лефгрена, манифестирует комбинацией кожных проявлений, внутригрудной лимфаденопатии и суставного синдрома. Встречается очень редко. В приведенном клиническом случае в качестве базисной терапии использован медрол в дозе 16 мг/сут. Терапия глюкокортикостероидами была ассоциирована с позитивной динамикой клинических и лабораторных показателей, уменьшением размера новообразования средостения и улучшением самочувствия пациента.

Ключевые слова: саркоидоз, суставной синдром, новообразования средостения.

G. S. Isayeva, O. O. Buriakovska, T. I. Piun

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

Sarcoidosis is a multisystemic disease and its diagnostic difficulties

The peculiarities of the clinical symptoms of sarcoidosis and complexity of its diagnosis have been considered on the clinical example of sarcoidosis manifestations in a young man. Sarcoidosis is a relatively rare multisystem inflammatory granulomatous disease of unknown etiology. The incidence of sarcoidosis varies according to different authors from 7.5 to 64 cases per 100.000 population. The clinical manifestations of sarcoidosis are determined by the number of affected organs, the degree of their structural and functional disorders, and the severity of general inflammatory symptoms. Mostly often, the process involves the intrathoracic lymph nodes, lungs, skin and eyes. Musculoskeletal involvement is rare; about 10—15 % of patients with sarcoidosis have associated arthropathy. In this article, special attention is paid to the importance of assessing the articular syndrome and visualization of the chest cavity organs, as well as assessing the dynamics of changes in the progression of the disease. The dynamic changes in laboratory parameters and instrumental diagnostic methods have been highlighted. The analysis of the literature data about sarcoidosis was carried out. The emphasis is stroked on the limitations of modern diagnostic methods, as well as the non-specificity of clinical manifestations. A doctor can only rely on the results of histological studies or imaging using computed tomography or nuclear magnetic resonance imaging. It is noted that the symptom complex, known as Löfgren's syndrome, manifests with a combination of skin manifestations, hilar lymphadenopathy and articular syndrome, and is very rare. In the presented clinical case, medrol 16 mg per day was used as a basic therapy. Therapy with glucocorticosteroids was associated with a good clinical and laboratory response, a decrease in the size of the mediastinal neoplasm, and an improvement in the patient's well-being.

Key words: sarcoidosis, articular syndrome, mediastinal neoplasms.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

Ісаєва Г. С., Буряковська О. О., Піун Т. І. Саркоїдоз — мультисистемність ураження і складнощі діагностики // Український терапевтичний журнал. — 2021. — № 3. — С. 41—46. http://doi.org/10.30978/UTJ2021-3-41.

Isayeva GS, Buriakovska OO, Piun TI. Sarcoidosis is a multisystemic disease and its diagnostic difficulties [in Urkainian]. Ukrainian Therapeutic Journal. 2021;3:41-46. http://doi.org/10.30978/UTJ2021-3-41.

DOI: http://doi.org/10.30978/UTJ2021-3-47
УДК 616-035.1:615.357:612.826.33.018.2

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

Особливості застосування мелатоніну в сучасних умовах — успішний досвід і нові можливості

Н. К. Свиридова[1], І. О. Бєлкіна[2], Н. О. Карпенко[3]

[1] Національний університет охорони здоров'я україни імені П. Л. Шупика, Київ
[2] ДУ «Інститут проблем ендокринної патології імені В. Я. Данилевського НАМН України», Харків
[3] Інститут сцинтиляційних матеріалів НАН України, Харків

Представлено сучасні відомості щодо фізіологічних функцій і фармакологічних властивостей гормону мелатоніну. Розглянуто результати клінічних досліджень, що підтверджують ефективність мелатоніну в лікуванні безсоння різної етіології в осіб різного віку порівняно з іншими снодійними препаратами, при монотерапії та комбінованій терапії артеріальної гіпертензії, для регуляції циркадних ритмів при десинхронозах (змінах часових поясів, позмінній роботі, синдромах порушень фаз сну). Проаналізовано досвід застосування екзогенного мелатоніну при коронавірусній хворобі 2019 (COVID-19). Огляд базується на результатах наукового пошуку у базах даних PubMed, Medline, Scopus за період 1997—2021 рр. за ключовими словами melatonin, therapeutic use, insomnia, hypertension, circadian rhythms disorders, COVID-19.

Дані свідчать, що мелатонін є ефективним і безпечним засобом, який може бути рекомендований у всіх випадках порушень сну та застосовуватися у хворих будь-якого віку із супутніми патологіями або без таких. Він має високий ступінь переносності та добре поєднується з іншими препаратами. Відзначено ефективність і безпечність мелатоніну при одночасному використанні з гіпотензивними, цукрознижувальними та протизапальними препаратами в осіб похилого та середнього віку з артеріальною гіпертензією. Завдяки протизапальним, імунорегуляторним, антиоксидантним ефектам мелатонін знижує ризик зараження, запалення та окисний стрес при розвитку захворювання, зміцнює здоров'я в осіб групи ризику, має нейропротекторний ефект у пацієнтів з COVID-19, може бути ад'ювантом для посилення вакцин проти SARS-CoV-2. Як антиоксидантний і протизапальний засіб протидіє гострому пошкодженню легень/гострому респіраторному дистрес-синдрому, спричиненому вірусними та бактеріальними інфекціями.

Препарат мелатоніну — «Мелафреш» («Прайм Хелс ЛТД», Канада) є ефективним доповненням до терапії порушень сну різної етіології, особливо тих, що виникають через неузгодженість циркадного ритму, засобом, який запобігає або зменшує десинхронози циркадних ритмів, порушення добових циклів сон/неспання, зменшує кількість епізодів пробудження вночі, відновлює повноцінний сон після психоемоційних перевантажень і стресів, сприяє легкому пробудженню. Перевагою «Мелафрешу» є форма випуску (сублінгвальні таблетки), що підвищує його біодоступність та концентрацію в крові.

Ключові слова:
мелатонін, клінічне застосування, безсоння, десинхроноз, артеріальна гіпертензія, COVID-19, «Мелафреш».

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Карпенко Ніна Олексіївна
к. біол. н., ст. наук. співр., наук. співр. відділу наноструктурних матеріалів
http://orcid.org/0000-0001-9709-3511
E-mail: nina.a.karpenko@gmail.com

Стаття надійшла до редакції 20 вересня 2021 р.

Мелатонін — основний гормон епіфіза завдяки здатності регулювати циркадні ритми. У ссавців мелатонін синтезується не лише у шишкоподібній залозі (епіфізі), а й екстрапінеально ентерохромафінними клітинами шлунково-кишкового тракту, нейроендокринними, а також неендокринними клітинами багатьох органів. Виконує функції паракринного і автокринного регулятора [3].

Максимальний рівень мелатоніну в крові спостерігається між 2:00 та 4:00 і становить у людини 42—75 пг/мл, а потім поступово знижується під впливом яскравого світла вранці до 1—3 пг/мл, Сезонний ритм мелатоніну

також регулюється освітленістю: пізньої осені та взимку рівень гормону в організмі підвищується, навесні та влітку, навпаки, знижується [8]. У похмурі осінні дні виникає зміщення в часі піку секреції мелатоніну, його кількість недостатня. Синдром сезонного розладу виявляється у багатьох людей підвищеною стомлюваністю, надмірною сонливістю, депресією, збільшенням апетиту. Лікування світлом і мелатоніном поліпшувало цей стан.

Відомі мембранні та ядерні рецептори до мелатоніну. Мембранні рецептори (MR) MT1 і MT2 належать до сімейства рецепторів, пов'язаних з G-білками, що діють через Gαi-білок, їх активація модулює широкий спектр внутрішньоклітинних месенджерів, наприклад цАМФ, цГМФ або Ca^{2+}. Третій сайт зв'язування мелатоніну з низькою спорідненістю являє собою хінонредуктазу-2. Ці MR відповідальні за хронобіологічну дію супрахіазмального ядра, контролюють вазомоторні реакції та низку імунологічних функцій. Активація MR-MT1 супроводжується зниженням нейрональної активності, MR-MT2 переважно індукують зміну фаз, хінонредуктаза бере участь у системі антиоксидантного захисту організму. Крім дії через MR, мелатонін може взаємодіяти з ядерними рецепторами групи орфанних рецепторів, пов'язаних з ретиноєвою кислотою (RZRα/ROR, RZRβ/ROR), які регулюють схему біологічного годинника і зв'язують циркадні та метаболічні процеси, опосередковують імуномодулювальні та протипухлинні ефекти мелатоніну.

MR мелатоніну представлені у багатьох ділянках мозку (клітини передньої частки гіпофіза, супрахіазмальні ядра гіпоталамуса, таламус, скронева, тім'яна та лобова кора, гіпокамп, преоптична ділянка, базальні ганглії, мозочок, сітківка). Також MR мелатоніну виявлено у багатьох периферичних органах, жировій тканині, імунній, ендокринній, репродуктивній і серцево-судинній системах.

Мелатонін як амфіпатична молекула може проходити крізь клітинні мембрани, діяти шляхом зв'язування з рецепторами або взаємодіяти з іншими молекулами [30]. Найвиразнішим є антиоксидантний ефект мелатоніну завдяки здатності поглинати вільні радикали і активізувати антиоксидантні ферменти, що захищає ліпіди, білки та ДНК від окисного ушкодження [38].

Важливою є імунорегуляційна функція мелатоніну [56], яка визначає ослаблення або відновлення імунних клітин у нічний час, що опосередковується переходом від гліколітичного метаболізму до окисного фосфорилювання. Таке «перезавантаження» метаболічної функції підтримує швидке старіння імунної системи, яке відбувається у літніх осіб.

Мелатонін завдяки унікальному способу дії регулює багато процесів та функцій організму (циркадний та сезонний ритм, цикл сну/неспання, діяльність нервової, ендокринної (зменшує секрецію кортикотропіну, соматотропіну, тиреотропіну), серцево-судинної, імунної, репродуктивної систем (зменшує секрецію гонадотропінів), шлунково-кишкового тракту). Мелатонін має антивікові, протизапальні, вазомоторні, протисудомні, репаративні, метаболічні властивості, що регулюють енергетичний, глікемічний і ліпідний обмін [8, 45]. Онкостатичні ефекти мелатоніну забезпечуються його здатністю впливати на клітинний метаболізм, апоптоз, міжклітинну комунікацію, ангіогенез, мітохондріальну активність [8, 47, 79].

Різноманіття функцій мелатоніну дає змогу використовувати його в терапії різних захворювань. Екзогенне введення мелатоніну поліпшує якість сну, нормалізує циркадні ритми, має позитивний вплив при розладах настрою та погіршенні самопочуття в цілому, артеріальній гіпертензії (АГ), діабеті, нейродегенеративних захворюваннях, епілепсії, глаукомі, дегенерації жовтої плями, захворюваннях дихальної, серцево-судинної системи, шлунково-кишкового тракту, променевій і хіміотерапії онкозахворювань, хірургічних втручаннях, лікуванні коронавірусної інфекції.

Мета огляду — аналіз сучасних даних щодо терапевтичного застосування мелатоніну при проблемах безсоння, артеріальної гіпертензії, неврологічних захворювань, десинхронозах, а також при COVID-19. Результатом пошуку у базах даних PubMed, Medline, Scopus за період 1997—2021 рр. за ключовими словами melatonin, therapeutic use, insomnia, hypertension, circadian rhythms disorders, COVID-19 було більше 280 статей, з яких було відібрано та проаналізовано 88.

Клінічні аспекти використання мелатоніну

Застосування екзогенного мелатоніну як безрецептурного снодійного

Сон як фізіологічний стан забезпечує оптимізацію функціонування організму, готуючи його до успішної діяльності у період неспання. Тому безсоння або розлад циклу сон/неспання — тяжкий стан, що призводить до порушення повсякденної діяльності людини. Безсоння періодично вражає 25—30 % населення та є хронічною проблемою для 10—15 %, негативно впливає на аспекти соціальної та економічної діяльності, а також стан здоров'я людини [58]. Порушення сну погіршують якість життя, знижують працездатність, збільшують період непрацездатності. Виявлена висока коморбідність інсомнії

з різними захворюваннями, зокрема з метаболічними, серцево-судинними та неврологічними, ризиком розвитку раку, розладами настрою і погіршенням самопочуття в цілому [52].

Ідеальний снодійний засіб має відповідати певним вимогам: швидко всмоктуватися, швидко індукувати сон, імітувати фізіологічний сон або мінімально впливати на стадії сну, мати оптимальну тривалість ефекту, бути безпечним при передозуванні та вживанні літніми особами і пацієнтами із соматичними хворобами, зберігати ефективність при тривалому застосуванні, впливати на патофізіологічні ланки розвитку інсомнії. Водночас препарат не має спричиняти залишкових денних ефектів, пригнічення дихання, когнітивні порушення, взаємодіяти з етанолом або лікарськими речовинами, призводити до розвитку толерантності та залежності, феномену «відскоку», тобто відновлення або, навіть, посилення безсоння [7].

Спектр препаратів, які використовують у терапії порушень сну, широкий: агоністи бензодіазепінових рецепторів, блокатори Н1-гістамінових рецепторів, антидепресанти, седативні препарати та мелатонін. Кожен препарат має особливості, переваги та недоліки, що слід ураховувати при призначенні залежно від клінічної картини та супутніх симптомів [7].

Бензодіазепіни тривалий час були одними з найчастіше використовуваних препаратів у лікуванні інсомнії, однак їх недоліками є порушення нормальної структури нічного сну, залишкові ефекти при використанні високих доз, а також у літніх осіб у вигляді сонливості, запаморочення, сплутаності свідомості, м'язової гіпотонії, погіршення координації рухів, зниження розумової та фізичної працездатності [27]. Висока частота побічних ефектів у клінічних дослідженнях (41 %), несприятлива взаємодія з антидепресантами, антипсихотиками, антиконвульсантами, антигістамінними препаратами й алкоголем, сильне збільшення токсичного ефекту через синергізм діючих речовин, розвиток толерантності до препаратів і абстинентного синдрому також свідчить не на користь препаратів цієї групи [27]. Крім того, бензодіазепіни проникають крізь плаценту, чинять тератогенну дію, надходять у грудне молоко. У літніх пацієнтів терапія бензодіазепінами підвищує ризик розвитку когнітивних порушень, хвороби Альцгеймера, онкологічних захворювань і загальної смертності [4].

Небензодіазепінові агоністи бензодіазепінових рецепторів (Z-препарати) також впливають на постсинаптичний ГАМК-ергічний комплекс. Однак вони не повністю відповідають необхідним вимогам, оскільки застосування високих доз може призвести до зниження селективності та появи ефектів, характерних для бензодіазепінів: денної сонливості, зниження концентрації уваги, м'язової слабкості, парадоксальних психічних реакцій, сплутаності свідомості, порушення пам'яті, уваги та інших когнітивних функцій. Для Z-препаратів характерні толерантність і розвиток залежності [27].

Ще одна група снодійних препаратів — блокатори центральних Н1-гістамінових рецепторів, похідні етаноламіну. Вони мають снодійну, антигістамінну, седативну та М-холіноблокувальну дію. Побічні ефекти, що виникають при застосуванні (запаморочення, порушення когнітивних функцій, сухість у роті, порушення зору, запор, затримка сечовипускання), пов'язані з механізмом їх фармакологічної активності та обмежують застосування цього препарату як снодійного у пацієнтів віком понад 65 років [4].

Нині найбільш ефективним та безпечним снодійним препаратом з іншим механізмом дії є мелатонін, який безпосередньо визначає цикл сон/неспання [88]. Оскільки продукція ендогенного мелатоніну та пік його нічної секреції з віком знижуються, це зумовлює значне погіршення ефективності та тривалості сну літніх осіб і численні наслідки для нейроендокринної системи [73]. У молодих осіб на синтез ендогенного гормону вливають утручання в цикл сон/неспання (синє світло електронних пристроїв та надмірна яскравість перед сном, стресові ситуації, зміна часових поясів). Наприклад, дві години безперервного використання планшета або смартфона ввечері зменшують продукцію мелатоніну на 22 % [66]. Тому застосування екзогенного мелатоніну як засобу лікування порушень сну є важливим, значущим і перспективним напрямом терапії. Американська академія сімейних лікарів вважає мелатонін препаратом першої лінії для лікування безсоння [71]. Завдяки м'якому седативному ефекту мелатонін зумовлює фізіологічніший сон. При його застосуванні не відбувається пригнічення повільнохвильового глибокого сну, який є найбільш відновлювальним і вкрай важливим для контролю артеріального тиску та регуляції вуглеводного обміну [6]. Мелатонін зберігає та відновлює природну структуру сну, чергування фаз, їх тривалість, що особливо важливо для пацієнтів похилого віку. Цей ефект мелатоніну принципово відрізняється від ефектів більшості традиційних гіпнотиків [27]. Таким чином, менша гіпногенна активність мелатоніну порівняно з потужними снодійними з надлишком компенсується фізіологічним характером сну і загальним позитивним впливом на стан організму. Значуща також залежність його снодійного ефекту від ступеня порушень сну: що вони грубіші, то виразніша відповідь [15].

Крім того, мелатонін відрізняється високим рівнем нешкідливості. Токсикологічні дослідження мелатоніну при введенні людям як у фізіологічній, так і у фармакологічній кількості (1—300 мг або 1 г протягом місяця перорально), не виявили негативних побічних ефектів. Тривале вживання мелатоніну (від 0,1 до 300 мг) разом з іншими препаратами літніми особами або застосування у пацієнтів з бічним аміотрофічним склерозом у дозі 300 мг протягом 2 років не мало побічних ефектів. Легкі побічні явища (нудота, сонливість, запаморочення) зареєстровано у поодиноких випадках. Препарат не спричиняє сонливості, ретроградної амнезії, відстроченого безсоння, абстинентного синдрому, розвитку толерантності, поліпшує когнітивну функцію, має антидепресивний ефект, тривала терапія посилювала його гіпнотичний ефект [27]. Не показано токсичної дії на плід і організм матері, продемонстровано ефективність мелатоніну в лікуванні прееклампсії та плацентарної ішемії. Оскільки мелатонін здатний долати плацентарний бар'єр і надходити до грудного молока, вагітним і жінкам, які годують груддю, слід застосовувати його з обережністю. Призначення екзогенного мелатоніну літнім особам є патогенетично обґрунтованим у зв'язку з віковим зниженням його продукції [16, 73]. Наявні дані свідчать, що мелатонін не має токсичних побічних ефектів та є безпечним препаратом для клінічного застосування [14]. Крім того, мелатонін є безрецептурним препаратом, що є зручним як для медичних працівників, так і для пацієнтів.

Мелатонін успішно використовують у терапії первинного безсоння у літніх осіб, порушень сну, пов'язаних з неврологічними розладами та нейродегенеративними захворюваннями (аутизм, синдром дефіциту уваги з гіперактивністю) та нейродегенеративними захворюваннями (хвороба Паркінсона, хвороба Хантінгтона, хвороба Альцгеймера), у пацієнтів з гіпертонією, фіброміалгією [70, 88]. Згідно з рекомендаціями з діагностики та лікування хронічної інсомнії мелатонін є препаратом вибору та має рівень рекомендацій ІА в осіб віком понад 55 років [9, 81].

Призначення мелатоніну в дозі 5 мг протягом 2 міс особам віком понад 65 років зі скаргами на порушення сну значно поліпшило показники якості сну, зменшило вияви депресії та тривожності порівняно з контрольною групою та групою плацебо [39]. Літнім пацієнтам з безсонням у подвійному сліпому плацебоконтрольованому дослідженні змінили вживання бензодіазепінів на мелатонін у дозі 2 мг впродовж 6 тиж, що зберігало гарну якість сну [38]. Застосування мелатоніну в дозі 2 мг за 1—2 год до сну протягом 3 тиж у пацієнтів віком понад 55 років з первинною інсомнією сприяло поліпшенню параметрів сну: часу засинання, тривалості сну, кількості нічних пробуджень, якості сну та ранкового пробудження, а також поліпшенню уваги, пам'яті, денних психомоторних показників, суб'єктивного відчуття якості нічного сну. Пацієнти оцінили терапію як «ефективну» та «дуже ефективну». Після припинення вживання препарату не спостерігали жодних ефектів «відскоку» [54]. У дослідженні за участю 97 осіб віком від 63 до 91 року застосовували мелатонін (1,5 мг) або плацебо о 22:30 упродовж 2 тиж, що сприяло синхронізації температурного ритму тіла, спричиняло слабку гіпотермію, поліпшуючи настання сну [42].

Таким чином, лікування літніх осіб мелатоніном є високоефективним, поліпшує якість сну, бадьорість наступного дня та якість життя. Препарати мелатоніну характеризуються високим профілем безпечності та гарною переносністю, що дало підставу Європейському агентству з лікарських засобів, Британській асоціації психофармакології, італійським науковим товариствам схвалити його як препарат першої лінії вибору при лікуванні первинної інсомнії у пацієнтів віком понад 55 років [31, 60].

Терапію мелатоніном як снодійним препаратом застосовують у пацієнтів різного віку і за наявності супутніх захворювань. При призначенні мелатоніну в дозі 3 мг за 30 хв до сну протягом 5 днів хворим з психофізіологічною інсомнією (за критеріями Міжнародної класифікації розладів сну 2005 р., МКРС-2) відбувалася нормалізація сну (зменшення часу засинання). Терапія мелатоніном у дозі 3 мг за 30 хв до сну протягом 14 днів у хворих у гострий період інсульту з приводу інсомнії та інверсії циклу сон/неспання поліпшувала якість сну і знижувала денну сонливість. За даними полісомнографії, збільшувалася тривалість сну, скорочувався час засинання, зменшувалися кількість і тривалість пробуджень.

Відзначено добру переносність та взаємодію мелатоніну з препаратами для лікування основного захворювання. Після 10-денного застосування мелатоніну (3 мг) у хворих на фіброміалгію, для яких характерна наявність множинних м'язово-скелетних больових точок, депресії та інсомнії, не лише поліпшилася якість сну в результаті зниження часу засинання, тривалості неспання уві сні, зменшення частоти феномена «α-δ-сон», а й знизився рівень депресії та болю. В іншому мультицентровому проспективному дослідженні призначення мелатоніну в дозі 3 мг за 40 хв до сну протягом 24 днів у 2062 пацієнтів з хронічною церебральною судинною недостатністю поліпшувало суб'єктивну оцінку нічного

сну, якість і тривалість сну, якість ранкового пробудження, об'єктивно скорочувало час засинання, частоту нічних пробуджень, знижувало частоту та інтенсивність сновидчастої активності, виразність виявів синдрому апное, денної сонливості, депресії й тривожності [10, 81].

Низький рівень мелатоніну виявлено у більшості осіб з розладами аутистичного спектра, що є причиною порушень сну [44]. У рандомізованому плацебоконтрольованому дослідженні оцінки ефективності мелатоніну для лікування безсоння у дітей і підлітків з розладами аутистичного спектра доза 2 або 5 мг протягом 13 тиж збільшувала загальний час сну, знижувала час настання періоду сну та поліпшувала тривалість періоду безперервного сну [40]. Застосування мелатоніну в дозі 3—9 мг перед сном у дорослих з аутизмом і тяжкими циркадними порушеннями сну поліпшило характер сну через зменшення часу засинання та кількості нічних пробуджень, а також збільшило загальну тривалість сну. Метааналіз дев'яти плацебоконтрольованих рандомізованих досліджень за участю 183 осіб з обмеженими інтелектуальними можливостями показав ефективність терапії мелатоніном, яка поліпшувала якість сну, скорочуючи час засинання, зменшуючи кількість пробуджень за ніч і збільшуючи загальну тривалість сну [18].

У дітей із синдромом Сміт-Магеніса, для яких характерна інверсія циркадного ритму мелатоніну, мають місце різні порушення сну (сонливість протягом дня, труднощі із засинанням, часте пробудження, зменшення фази швидкого сну і тривалості сну). Призначення цим пацієнтам антагоністів β_1-адренорецепторів уранці (для скасовування денної секреції мелатоніну) разом з мелатоніном (3—6 мг) увечері (для створення нічного піка та відновлення нормального ритму мелатоніну) значно поліпшує якість сну, зменшуючи періоди неспання, час засинання, збільшуючи період повільного глибокого сну. Як наслідок, у таких дітей підвищуються здібності до навчання і знижується дратівливість [50].

Слід відмітити, що у Європейських рекомендаціях з діагностики та лікування безсоння немає рекомендації застосовувати мелатонін для лікування інсомнії через слабкі докази терапевтичної ефективності, які не враховують додаткового внеску світла та фізичних вправ [65]. Такі ж сумніви у терапевтичній ефективності наводять й інші дослідники, хоча результати оглядів та метааналізів підтверджують, що мелатонін скорочує час засинання, збільшує загальну тривалість сну та покращує його якість [34, 65]. На користь використання мелатоніну свідчать відсутність порушень сну після його відміни та відносно доброякісний профіль побічних ефектів порівняно з іншими снодійними [34].

Екзогенний мелатонін — регулятор циркадних ритмів

Циркадні біологічні ритми — циклічні коливання різних фізіологічних процесів, які оптимізують функціонування організму та є важливим природним механізмом для виживання та оптимального функціонування організму [2]. Порушення цих ритмів — десинхроноз — виявляється порушенням сну, травлення, денною сонливістю, зниженням розумової та фізичної працездатності, накопиченням втоми, емоційним напруженням. Подовження стану десинхронозу може призводити до розвитку неврозів, захворювань серцево-судинної, репродуктивної та ендокринної системи [2]. Мелатонін як регулятор циркадних ритмів особливо ефективний у терапії розладів сну, пов'язаних із десинхронозом: при зміні часових поясів (синдром jet lag), позмінній роботі, синдромах порушень фаз сну [16].

Застосування мелатоніну сприяло поліпшенню циркадного ритму у пацієнтів із синдромом відстроченого настання фаз сну, який характеризується пізнім засинанням і пробудженням, а також в осіб із синдромом випередження фази сну (раннє засинання та раннє пробудження), синдромом не-24-годинного сну/неспання (щоденне зміщення часу засинання та пробудження на пізніший час) [49]. У терапії синдрому затримки фаз сну призначення мелатоніну в дозах від 0,3 до 6,0 мг/добу сприяло фазовому зсуву сну, поліпшувало його якість, зменшувало необхідний час для засинання. Не відзначено значущих побічних ефектів, не порушувався статевий розвиток і психічний стан [57, 74]. У пацієнтів з іншими порушеннями фаз сну мелатонін поліпшував час засинання та якість сну [62].

Синдром зміни часових поясів спричиняє швидка зміна часових поясів при авіаперельотах. Потрібно близько однієї доби для адаптації до кожного часового поясу, який було перетнуто [77, 80]. Час адаптації добових ритмів можна прискорити, впливаючи на ритм мелатоніну. Випробувано декілька режимів вживання мелатоніну в дозах від 0,5 до 10,0 мг: профілактично протягом трьох діб до від'їзду та впродовж 5 діб після прибуття, перед сном після прибуття, додатково впродовж двох наступних діб тощо. Результатом такого застосування було поліпшення якості та фазового зсуву сну, як суб'єктивних, так і об'єктивних показників актиграфії та полісомнографії, зменшення симптомів синдрому jet lag. Це сприяло прискоренню часу засинання, зменшенню кількості та тривалості пробуджень,

збільшенню тривалості сну, поліпшенню денної активності, а також показників професійних спортсменів після швидкого перельоту через 12 часових поясів на захід [23].

Наведені дані стали підставою для рекомендації Європейським управлінням з безпеки харчових продуктів щодо застосування мелатоніну (0,5—5,0 мг) для терапії синдрому jet lag, що зменшує на 50 % час адаптації [32]. Вживання мелатоніну рекомендовано перед сном за місцевим часом при перельотах на 3—6 поясів у східному напрямку. При перельотах на 3—6 год на захід рекомендується вживати мелатонін після опівночі за місцевим часом або при спонтанному пробудженні в ранні ранкові години [32].

У значної частки працівників служб екстреної допомоги, у транспортній сфері, сферах обслуговування і торгівлі, на безперервному виробництві зазвичай неможливо забезпечити роботу в однозмінному режимі. Така ситуація здебільшого призводить до неузгодженості ритму сну/неспання, що зумовлює денну втому, сонливість, труднощі із засинанням, збільшення ймовірності серцево-судинних захворювань, когнітивних порушень, ожиріння та діабету, захворювань шлунково-кишкового тракту, злоякісних пухлин [35, 68].

Дослідження доцільності застосування мелатоніну дали великий масив клінічних даних. В осіб різних професій (медсестри, поліціянти, працівники нафтових вишок, працівники служби з надзвичайних ситуацій) з порушеним сном або діагностованою інсомнією, в яких робота мала добовий характер і часто була пов'язана з фізичним та емоційним перенапруженням, частими відрядженнями, авіаперельотами на великі відстані, призначення мелатоніну в дозах від 0,5 до 6,0 мг/добу за різними схемами сприяло нормалізації циркадних ритмів, що значно поліпшило якість сну не лише за суб'єктивною оцінкою. У таких пацієнтів скорочувався час засинання, кількість нічних пробуджень, ранкова сонливість, збільшувалася тривалість сну, підвищувався індекс ефективності сну, а також спостерігалося поліпшення когнітивних функцій, зокрема здатності до концентрації уваги, пам'яті, нормалізація показників психічного і фізичного стану, підвищення активності та працездатності, зменшення тривожності та депресії [11]. Мелатонін більшою мірою, ніж яскраве світло, сприяв поліпшенню якості сну та зменшенню денної сонливості. Поліпшення якості сну за результатами актиграфії відзначене у здорових добровольців, які працювали п'ять послідовних 8-годинних змін і отримували 1,8 мг мелатоніну перед денним сном [75].

Наведені дані доводять, що мелатонін є ефективним і безпечним засобом, який може бути рекомендований у всіх випадках порушень сну та застосовуватися у хворих будь-якого віку із супутніми патологіями або без таких. Він має високий ступінь переносності та добре поєднується з іншими препаратами у разі необхідності комплексної терапії.

Застосування екзогенного мелатоніну у комбінованій терапії артеріальної гіпертензії

Завдяки плейотропній дії мелатонін має сильний вплив на серцево-судинну систему. Ця взаємодія із серцем та судинами відбувається як опосередковано через нервову систему та гормональні взаємодії, так і безпосередньо (мелатонін діє як сигнальна молекула й акцептор вільних радикалів). Зниження рівня мелатоніну є чинником ризику серцево-судинних захворювань: атеросклерозу, ішемічного пошкодження міокарда, серцевої недостатності, АГ. Остання залишається однією з основних соціально-значущих проблем через високу поширеність і тяжкість наслідків. На АГ страждає майже третина населення у світі, а її поширеність з віком збільшується. Підвищений артеріальний тиск (АТ) є чинником ризику інфаркту міокарда, інсульту, нефропатії, ретинопатії, а також причиною 12,5 % випадків загальної смертності [61]. У нормі АТ пов'язаний з циркадним ритмом, знижуючись під час сну. Відсутність такої зміни асоційована з високим ризиком серцево-судинних ускладнень [1].

Мелатонін відомий як потужний природний антигіпертензивний засіб, що спричиняє вазодилатацію судин, контролюючи у клітинах гладеньких м'язів судин активність мембранних Ca^{2+}-каналів, однак він невходить до офіційних рекомендацій з лікування гіпертонічної хвороби. Також мелатонін здатний регулювати вегетативну нервову систему, знижувати загальний периферичний опір судин уночі, що супроводжується зниженням величини пульсового АТ. Маючи властивості потужного антиоксиданта, мелатонін зменшує окисний стрес, який є одним із чинників ризику розвитку гіпертонії. Крім того, мелатонін стимулює вивільнення інгібітора шляху тканинного фактора (tissue factor pathway inhibitor (TFPI)) з ендотелію судин, який може пригнічувати тромбоз і рестеноз артерій [48, 61]. Мелатонін вирізняється на тлі інших снодійних препаратів (агоністи бензодіазепінових рецепторів, препарати групи імідазопіридинів) завдяки позитивному впливу на нічне зниження АТ. Показано, що додаткове призначення мелатоніну до основної антигіпертензивної терапії

нормалізувало циркадний ритм АТ, знижувало нічну гіпертензію у чоловіків і жінок літнього віку з АГ [17].

У рандомізованому подвійному сліпому плацебоконтрольованому перехресному дослідженні за участю чоловіків з первинною АГ застосування мелатоніну (2,5 мг за годину до сну протягом 3 тиж) знижувало як нічний систолічний (САТ), так і діастолічний АТ (ДАТ), не впливаючи на частоту серцевих скорочень (ЧСС) [72]. У жінок з нормальним тиском і лікованою АГ застосування мелатоніну (1—3 мг) протягом 3 тиж зумовлювало зниження нічного САТ, ДАТ і середнього АТ, не впливаючи на ЧСС [20].

У кількох дослідженнях гіпотензивних властивостей мелатоніну оцінено його ефективність у монотерапії чи комбінованій терапії АГ. Вживання пацієнтами з первинною гіпертензією протягом 10 днів 6 мг мелатоніну або мелатоніну в комбінації з інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту забезпечувало гіпотензивний ефект, нормалізувало циркадні ритми гемодинаміки, знижувало енергетичні потреби міокарда [84]. В іншому дослідженні у пацієнтів з АГ протягом 14 днів застосовували комбіновану терапію агоністом імідазолінових рецепторів і 3 мг мелатоніну, що сприяло посиленню антигіпертензивного ефекту, нормалізації хроноструктури циркадних ритмів АТ і ЧСС [83]. У дослідженні ефективності мелатоніну у вигляді монотерапії та комплексної терапії з гіпотензивними й антиангінальними препаратами у хворих на АГ та ішемічну хворобу серця мелатонін призначали в дозі 3 мг протягом 10 днів. Гіпотензивний ефект у таких пацієнтів наставав у середньому на 5-ту добу. Комбінована терапія з мелатоніном посилювала ефективність лікування стандартними гіпотензивними засобами, сприяла нормалізації порушеної добової гемодинаміки [51].

Позитивний гіпотензивний ефект мелатоніну відзначено багатьма авторами. Так, вживання 2 або 5 мг мелатоніну впродовж 4 тиж знижувало САТ у пацієнтів з АГ навіть з нічною гіпертензією [41]. Додавання мелатоніну до традиційної терапії пацієнтів з метаболічним синдромом, для яких характерна АГ, сприяло нормалізації добового профілю АТ: зростала кількість осіб з добовим профілем dipper (з нормальним зниженням АТ уночі), знижувалася кількість пацієнтів з варіантами добового профілю non-dipper і night-peaker з відсутністю або недостатнім зниженням АТ уночі [6]. Відзначено ефективність і безпечність мелатоніну при одночасному використанні з гіпотензивними, цукрознижувальними та протизапальними препаратами в осіб похилого та середнього віку з АГ [51].

Таким чином, з огляду на сприятливий профіль безпечності, застосування препаратів мелатоніну може бути нешкідливою альтернативою або доповненням до терапії звичайними гіпотензивними препаратами у пацієнтів з АГ, особливо за відсутності адекватного зниження АТ уночі.

Застосування екзогенного мелатоніну при коронавірусній хворобі

Всесвітня пандемія коронавірусної інфекції 2019 (COVID-19), спричинена коронавірусом SARS-CoV-2, є надзвичайною глобальною катастрофою в галузі охорони здоров'я, що значною мірою впливає на всі сфери життя людей, світовий соціальний та економічний розвиток. Потенційно тяжка гостра респіраторна інфекція має багато виявів, її перебіг варіює від безсимптомного до тяжкого, впливаючи на різні органи прямо або через імунну відповідь організму. Неконтрольоване продукування цитокінів, гіперзапальні стани та лімфопенія відіграють вирішальну роль у патогенезі COVID-19 [69]. Найчастіше COVID-19 ускладнюється пневмонією, що може призвести до гострого респіраторного дистрес-синдрому та гострої дихальної недостатності, поліорганною недостатністю, септичним шоком, венозною тромбоемболією. Віддалені наслідки виділяють у постковідний синдром [78].

Унікальні властивості мелатоніну визначають його перспективність як профілактичного і терапевтичного агента при пандемії COVID-19, що діятиме на всіх етапах захисту від коронавірусної інфекції: від профілактики та лікування до полегшення її наслідків і допомоги при вакцинації [55, 86].

Завдяки протизапальним, імунорегуляторним, антиоксидантним ефектам мелатонін знижує ризик зараження, запалення та окисний стрес при розвитку захворювання, зміцнює здоров'я в осіб групи ризику, має нейропротекторний ефект у пацієнтів з COVID-19, може бути ад'ювантом для посилення вакцин проти SARS-CoV-2. Мелатонін як антиоксидантний і протизапальний засіб протидіє гострому пошкодженню легень/гострому респіраторному дистрес-синдрому, спричиненому вірусними та бактеріальними інфекціями. Може бути корисним тяжкохворим пацієнтам через зменшення проникності судин, завдяки седативному ефекту, зменшенню збудження і поліпшенню якості сну [87].

Існує ймовірність безпосередньої взаємодії мелатонінергічних шляхів із вірусом [19, 55]. Дані, кількість яких постійно збільшується, свідчать, що управління мелатонінергічними шляхами, як епіфіза, так і системними, може

розширити знання про функціональні зміни клітинних компонентів вірусами [56].

Висока переносність мелатоніну навіть у високих дозах підвищує перспективність застосування методів лікування COVID-19 на основі мелатоніну [13]. Тривають клінічні випробування ефективності використання мелатоніну при COVID-19. Так, в одному з них оцінюють 12-тижневе призначення 2 мг мелатоніну як захисного засобу щодо COVID-19 у медичних працівників, які належать до групи високого ризику [36]. Також проводяться дослідження впливу введення мелатоніну пацієнтам, які перебувають у відділенні інтенсивної терапії, на зниження смертності [12, 66]. В іншому випробуванні оцінюють застосування 50 мг мелатоніну протягом 7 днів додатково до стандартної схеми лікування [87]. Досліджують результати призначення мелатоніну (від 3 до 100 мг) пацієнтам з легким або середнім ступенем тяжкості. Однак у відкритих джерелах відсутні результати досліджень, які тривають.

З огляду на потребу негайного реагування в умовах пандемії COVID-19 у багатьох випадках мелатонін застосовували у лікуванні коронавірусної хвороби.

За результатами оцінки ефективності застосування 3 мг мелатоніну тричі на добу протягом 2 тиж додатково до стандартної терапії пацієнтів з COVID-19 легкого і помірного ступеня тяжкості виявлено поліпшення клінічних та інструментальних показників. У пацієнтів, які додатково отримували мелатонін, спостерігали значне поліпшення кашлю, задишки, стомлюваності, зменшення ураження легень, тривалості перебування в стаціонарі та швидше повернення до вихідного рівня здоров'я [33]. Також показано, що час перебування у відділенні інтенсивної терапії пацієнтів, які отримували 9 мг мелатоніну додатково до терапії кортикостероїдами, був вдвічі коротшим, ніж при застосуванні стандартної терапії [19].

Призначення 10—15 мг мелатоніну сприяло регулюванню циклу сну та неспання, поліпшувало стан пацієнтів з порушеннями сну, сплутаністю свідомості, сонливістю, делірієм, які спостерігали у 15 % госпіталізованих пацієнтів з COVID-19 [64, 82].

При використанні мелатоніну в дозі від 36 до 72 мг/добу перорально в чотири прийоми як ад'ювантної терапії додатково до стандартного лікування у пацієнтів, госпіталізованих з пневмонією COVID-19, поліпшувався стан здоров'я: знижувалася виразність симптомів, стабілізувалися та регресували легеневі інфільтрати, знижувався рівень прозапальних маркерів, зменшувалася необхідність у штучній вентиляції легень, скорочувався час перебування в лікарні [24].

Введення пацієнтам, які перебували у відділенні інтенсивної терапії, додатково 60 мг мелатоніну сприяло зменшенню тяжкості сепсису та рівня смертності [59]. Ретроспективний аналіз препаратів, що використовують для лікування респіраторного дистресу у пацієнтів з COVID-19, яким потрібна ендотрахеальна інтубація, показав, що мелатонін був єдиним препаратом, статистично значущо пов'язаним з кращими клінічними результатами, зокрема виживаністю [63].

Припускають, що додавання мелатоніну, вітаміну D, цинку, та, можливо, інших нутрицевтиків може допомогти у боротьбі з вірусними інфекціями [29]. Запропоновано комбінацію мелатоніну і вітаміну D як потенційного синергетичного лікування COVID-19, з огляду на їх схожі механізми впливу на імунну систему та окисний стрес. Комбінація мелатоніну, вітамінів С та Е, ацетилцистеїну, пентоксифіліну полегшувала тяжкість розвитку COVID-19 [26]. Можливе зниження дози, а отже, токсичності препаратів, які застосовують у лікуванні коронавірусної інфекції, при використанні мелатоніну як ад'юванта [5].

Аналіз опублікованих даних і проведених досліджень дав змогу сформулювати деякі рекомендації із застосування мелатоніну як допоміжної терапії COVID-19.

Для профілактики рекомендовано використовувати мелатонін у невеликих дозах (0,3—2,0 мг). Відразу після інфекційного контакту дозу слід підвищити (від 2,5 до 10,0 мг), особливо особам з груп ризику. Пацієнтам з легким, середнім і тяжким ступенем тяжкості перебігу рекомендовано приймати 10 мг мелатоніну на ніч додатково до основної терапії коронавірусної інфекції. Після переведення пацієнтів з відділення інтенсивної терапії пропонують продовжувати вживання мелатоніну в дозі 3—6 мг з підтримувальним вживанням препарату після виписки з лікарні [25, 28].

Серйозні наслідки COVID-19 зачіпають не лише інфікованих та реконвалесцентів, а й населення в цілому, та виявляються психічними, соціальними, емоційними, поведінковими та когнітивними проблемами. Частим наслідком є порушення циклу сон/неспання. Так, в умовах пандемії проблеми зі сном мали 35,7 % населення та 75 % пацієнтів з COVID-19. Крім того, у пацієнтів з COVID-19 з поганою якістю сну тривалість госпіталізації, рівень депресії та тривожності були значно більшими. Порушення сну зберігалися у них і після одужання від інфекції [22, 46, 67].

Крім того, неврологічні ускладнення можуть зберігатися або розвиватися після одужання, особливо за тяжкого перебігу COVID-19. У таких

пацієнтів мали місце болі в суглобах, судоми, параліч, інсульт, задишка, аносмія, енцефалопатія, сплутаність свідомості, забудькуватість, стомлюваність, запаморочення, когнітивна дисфункція, делірій, смуток і неспокій, що пов'язано з функціями, які регулюються циркадними ритмами. Постковідний синдром зареєстровано у 50 % пацієнтів. Він може зберігатися впродовж декількох місяців після гострої інфекції [21, 46]. У цьому контексті антиоксидантні та нейропротекторні властивості, а також здатність мелатоніну стабілізувати циркадні ритми заслуговують на особливу увагу через зменшення виявів постковідного синдрому. Так, використання мелатоніну на ранніх стадіях когнітивних дисфункцій поліпшувало якість сну та неспання, зменшувало порушення когнітивної функції, рівень депресії [43]. Мелатонін може бути корисним через зменшення ступеня фіброзу у пацієнтів з постковідним фіброзом легень [76].

Повідомляють, що введення екзогенного мелатоніну підвищує ефективність імунної відповіді та тривалість штучного імунітету, а також може запобігати побічним ефектам вакцини [21, 55].

Таким чином, ад'ювантне введення мелатоніну в поєднанні з основною терапією сприяє значному поліпшенню симптоматики, клінічних результатів і подальшої підтримки у пацієнтів з коронавірусною інфекцією.

Сублінгвальна форма мелатоніну («Мелафреш»)

Мелатонін зазвичай вводять перорально, але він характеризується поганою та непостійною біодоступністю через інтенсивний метаболізм в печінці (перше проходження): лише 15 % дози мелатоніну досягає системного кровообігу. На біодоступність впливають також вік, наявність захворювань, тютюнопаління, споживання кофеїну, лікарських препаратів, а також прийом їжі. Тому сублінгвальний спосіб введення препарату дає змогу уникнути ефекту першого проходження та підвищити дифузію сполуки в кров, оскільки сполучна тканина під епітелієм слизової оболонки сильно васкуляризована [85]. Найкращу швидкість абсорбції крізь слизову оболонку підтверджено у перехресному дослідженні трансдермального, трансмукозального та перорального введення мелатоніну з контрольованим вивільненням [86]. При сублінгвальному застосуванні відзначено зростання ступеня абсорбції мелатоніну (в 1,8 разу) та максимальної концентрації у крові (в 1,5 разу), що зумовило перевищення в 1,5—2,4 разу концентрації звичайної таблетки для перорального застосування [86]. Очевидно, що для мелатоніну сублінгвальний спосіб введення є швидким, ефективним і переважним.

Таким характеристикам відповідає препарат «Мелафреш», виробництва Прайм Хелс ЛТД (Канада), таблетки сублінгвальні, що містять мелатонін у адекватній дозі 3 мг. Препарат не є лікарським засобом, перед його вживанням рекомендовано порадитися з лікарем, особливо за наявності хронічних захворювань. Не рекомендується використовувати жінкам під час планування вагітності, вагітності та годування груддю. «Мелафреш» при регулярному прийомі прискорює засинання, зменшує кількість пробуджень уночі, полегшує адаптацію біоритмів при зміні часових поясів, відновлює повноцінний сон після психоемоційних перевантажень і стресів, сприяє легкому пробудженню.

Наводимо клінічний випадок застосування препарату мелатоніну як неспецифічного снодійного у пацієнтки А., 59 років, яка звернулася зі скаргами на труднощі засинання, нічні пробудження з труднощами подальшого засинання, денну втому і розбитість. З анамнезу захворювання відомо, що вияви мають місце майже щоночі (1 раз на добу), кількість пробуджень уночі — 4 (від 2 до 5), час неспання в нічний час — 15 хв (від 5 до 20 хв). Вважає, що спить у середньому по 3 год за ніч. За анкетою суб'єктивної оцінки характеристик сну — 13 балів, за анкетою скринінгу апное уві сні — 4 бали, за госпітальною шкалою тривожності — 11 балів, за госпітальною шкалою депресії — 8 балів.

Пацієнтка відзначила появу розладів сну 10 років тому після смерті брата. Посилення симптомів спостерігається після емоційного навантаження на роботі, двічі на місяць, приймає снодійні препарати (феназепам). Наявна асоціація засинання — хвора ввечері відчуває сонливість, іноді може подрімати близько 30 хв. Порушення сну розглядає як одну з головних причин поганого самопочуття. Страждає на ішемічну хворобу серця та АГ близько 10 років. У неврологічному статусі відзначено розсіяну мікросимптоматику: слабкість конвергенції, горизонтальний установчий ністагм, посилення підборідного рефлексу, зниження ахіллових рефлексів з обох боків. Парезів та інших пірамідних ознак, координаторних, чутливих і вегетативних порушень при обстеженні не виявлено. При проведенні магнітно-резонансної томографії головного мозку в білій речовині півкуль з обох боків виявлено вогнища лейкоареозу. Встановлено діагноз: дисциркуляторна енцефалопатія 1-го ступеня.

Оскільки неможливо впевнено визначити характер інсомнії, показана неспецифічна терапія. Пацієнтці було рекомендовано вживання

«Мелафреш» по 1 сублінгвальній таблетці на ніч до запланованого відходження до сну. Інших рекомендацій або лікарських препаратів, які могли б вплинути на якість сну, вона не отримувала. Під час повторного візиту через 10 днів вживання «Мелафреш» сон поліпшився і пацієнтка планувала продовжити прийом препарату. За анкетою бальної оцінки суб'єктивних характеристик сну відзначено поліпшення до 18 балів. Знизився рівень тривожності (10 балів) і депресії (7 балів). Побічних ефектів не спостерігали. Через 1 міс пацієнтка відзначила поліпшення сну. За анкетою якість сну становила 22 бали, рівень тривожності знизився (7 балів), рівень депресії — 6 балів. Пацієнтка відзначила комплаєнс до лікування. Таким чином, на тлі вживання «Мелафреш» протягом 30 днів у пацієнтки з інсомнією зареєстровано чітку позитивну динаміку показників суб'єктивної оцінки сну (що можна пов'язати з ефектами мелатоніну) та емоційного стану (що може бути відображенням поліпшення нічного сну і пов'язаного з цим якіснішого періоду бадьорості). Наведений клінічний випадок свідчить про доцільність використання «Мелафреш» при лікуванні інсомнії.

Висновки

Наведені дані свідчать, що нейрогормону мелатоніну, крім участі у регуляції циркадних ритмів, притаманні численні біологічні ефекти (кардіопротекторні, нейропротекторні, протизапальні, антиоксидантні, імуномодулювальні, протипухлинні та протифіброзні). Основними функціями мелатоніну є регуляція добових і сезонних біоритмів, терморегуляційна, антидепресивна, м'яка снодійна дія, гальмівний вплив на ендокринну систему (зменшення секреції гонадотропінів, кортикотропіну, соматотропіну, тиреотропіну). Для цього нейрогормону притаманна також антигіпертензивна спрямованість (запобігає розвитку в цілому метаболічного синдрому), антистресорні та антивікові властивості.

Мелатонін має широкий функціональний спектр, впливаючи прямо чи опосередковано практично на всі тканини та органи. Існує велика доказова база терапевтичної ефективності мелатоніну при багатьох захворюваннях людини.

Запропонований препарат мелатоніну — «Мелафреш» є ефективним доповненням до терапії порушень сну різної етіології, особливо тих, що виникають через неузгодженість циркадного ритму, засобом, який запобігає або зменшує десинхронози циркадних ритмів, порушення добових циклів сон/неспання, зменшує кількість епізодів пробудження вночі, відновлює повноцінний сон після психоемоційних перевантажень і стресів, сприяє легкому пробудженню. Комбінація мелатоніну («Мелафреш») з традиційними методами терапії може підвищити ефективність лікування серцево-судинних захворювань, раку, нейродегенеративних розладів та інфекційних захворювань, а також зменшити тривалі побічні ефекти препаратів або впливу коронавірусної інфекції. Перевагою «Мелафрешу» є форма випуску (сублінгвальні таблетки), що підвищує його біодоступність та концентрацію в крові. Препарат має простий спосіб застосування і тривалий термін зберігання, не спричиняє значних негативних ефектів навіть при великому обсязі вживання, є безпечним, що підвищує зручність його використання.

Отже, «Мелафреш» можна розглядати як препарат першого ряду при інсомнії, зокрема пов'язаної із десинхронозом, а також як ад'ювантний агент при різних патологіях поряд з базовою терапією.

Статтю опубліковано за підтримки ТОВ «Органосін Лтд».

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження — Н. С., Н. К.; збір та обробка матеріалу — І. Б.; написання тексту, редагування — Н. С., І. Б., Н. К.

Список літератури

1. Антонюк-Щеглова І. А., Бондаренко О. В. Ефективність застосування мелатоніну у пацієнтів літнього віку з гіпертонічною хворобою // Кровообіг та гемостаз. — 2013. — № 3—4. — С. 132—137.
2. Бобок М. Н., Краснюк И. И., Козлова Ж. М. Регуляция биологических ритмов. Современные способы коррекции десинхронозов // Международный научно-исследовательский журнал. — 2020. — № 7—1 (97). — С. 182—188. doi: 10.23670/IRJ.2020.97.7.031.
3. Васендин Д. В. Медико-биологические эффекты мелатонина: некоторые итоги и перспективы изучения // Вестн. Российской военно-медицинской академии. — 2016. — № 3. — С. 171—178.
4. Зупанець І. А. та ін. Фармацевтична опіка пацієнтів при застосуванні лікарських засобів для корекції інсомнічних розладів // Клінічна фармація. — 2009. — Т. 13, № 1. — С. 4—9. doi: 10.23670/IRJ.2020.97.7.031.
5. Мамчур В. И., Носивец Д. С., Хомяк Е. В. Мелатонин как вспомогательная терапия при COVID-19 // Сімейна медицина. — 2020. — № 3. — С. 13—19.
6. Недогода С. В. и др. Влияние терапии препаратом мелатонина на функцию эндотелия, артериальное давление и сосудистую жесткость у пациентов с метаболическим синдромом и нарушениями сна // Артериальная гипертензия. — 2017. — Т. 23, № 2. — С. 150—159. doi: 10.18705/1607—419X-2017-23-2-150-159.

7. Оковитый С. В., Титович И. А. Фармакологические принципы терапии инсомнии // Медицинский совет. — 2018. — № 6. — С. 26—32. doi: 10.21518/2079-701X-2018-6-26-32.
8. Пішак В. П. Шишкоподібне тіло і біохімічні основи адаптації // Чернівці: Медакадемія, 2003. — 152 с.
9. Полуэктов М. Г. и др. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению хронической инсомнии у взрослых // Неврология и ревматология. Приложение к журналу Consilium Medicum. — 2016. — Т. 2. — С. 41—51.
10. Полуэктов М. Г. и др. Результаты российского мультицентрового исследования эффективности и безопасности мелаксена (мелатонин) для лечения нарушений сна у пациентов с хронической церебральной сосудистой недостаточностью // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 2012. — Т. 112, № 9. — С. 26—31.
11. Слизкова Ю. Б., Брюзгин В. А. Коррекция расстройств сна у сотрудников МЧС: результаты применения мелатонина пролонгированного действия // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. — 2017. — Т. 9, № 1. — С. 67—70. doi: 10.14412/2074—2711-2017-1-67-70.
12. Acuna-Castroviejo D. et al. Clinical trial to test the efficacy of melatonin in COVID-19 // J. Pineal Res. — 2020. — 69 (3). — e12683. doi: 10.1111/jpi.12683.
13. Andersen L. P. et al. Pharmacokinetics of high-dose intravenous melatonin in humans // J. Clin. Pharmacol. — 2016. — 56. — P. 324—329. doi: 10.1002/jcph.592.
14. Andersen LPH., Gögenur I., Rosenberg J., Reiter R. J. The safety of melatonin in humans. Clinical Drug Investigation. — 2016. — 36. — P. 169—175. doi: 10.1007/s40261-015-0368-5.
15. Auld F. et al. Evidence for the efficacy of melatonin in the treatment of primary adult sleep disorders // Sleep Med. Rev. — 2017. — 34. — P. 10—22. doi: 10.1016/j.smrv.2016.06.005.
16. Aulinas A. Physiology of the Pineal Gland and Melatonin. In: Feingold K. R., Anawalt B., Boyce A. et al., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000.
17. Baker J., Kimpinski K. Role of melatonin in blood pressure regulation: An adjunct anti-hypertensive agent // Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology. — 2018. — 45 (8). — P. 755—766. doi: 10.1111/1440-1681.12942.
18. Braam W. et al. Exogenous melatonin for sleep problems in individuals with intellectual dissability: a meta-analysis // Dev. Med. Child Neurol. — 2009. — 51. — P. 340—349.
19. Brusco L. et al. Efficacy of melatonin in non intensive care unit patients with COVID-19 pneumonia and sleep dysregulation // Melatonin Research. — 2021. — 4 (1). — P. 173—188.
20. Cagnacci A. et al. Prolonged melatonin administration decreases nocturnal blood pressure in women // Am. J. Hypertens. — 2005. — 18. — P. 1614—1618. doi: 10.1016/j.amjhyper.2005.05.008.
21. Cardinali D. P., Brown G. M., Pandi-Perumal SR. Can melatonin be a potential «silver bullet» in treating COVID-19 patients? // Diseases. — 2020. — 8 (4). — P. 44. doi: 10.3390/diseases8040044.
22. Cardinali D. P. High doses of melatonin as a potential therapeutic tool for the neurologic sequels of covid-19 infection // Melatonin Res. — 2020. — 3. — P. 311—317. doi: 10.32794/mr11250064.
23. Cardinali D. P. et al. A multifactorial approach employing melatonin to accelerate resynchronization of sleep-wake cycle after a 12 time-zone westerly transmeridian flight in elite soccer athletes // J. Pineal Res. — 2002. — 32. — P. 41—46. doi: 10.1034/j.1600-079x.2002.10820.x.
24. Castillo R. R. et al. Melatonin as adjuvant treatment for coronavirus disease 2019 pneumonia patients requiring hospitalization (MAC-19 PRO): A case series // Melatonin Research. — 2020. — 3. — P. 297—310. doi: 10.32794/mr11250063.
25. Charaa N. et al. Prophylactic Treatment Protocol Against the Severity of COVID-19 Using Melatonin // SSRN Electronic Journal. — 2020. doi: 10.2139/ssrn.3601861.
26. Chavarria A. P. et al. Antioxidants and pentoxifylline as coadjuvant measures to standard therapy to improve prognosis of patients with pneumonia by COVID-19 // Comput. Struct. Biotechnol. J. — 2021. — 19. — P. 1379—1390. doi: 10.1016/j.csbj.2021.02.009.
27. Clay E., Falissard B., Moore N., Toumi M. Contribution of prolonged-release melatonin and anti-benzodiazepine campaigns to the reduction of benzodiazepine and Z-drugs consumption in nine European countries // Eur. J. Clin. Pharmacol. — 2013. — 69 (4). — P. 1—10. doi: 10.1007/s00228-012-1424-1.
28. Cross K. M. et al. Melatonin in early treatment for COVID-19: A Narrative review of current evidence and possible efficacy // Endocrine Practice. — 2021. — 27 (8). — P. 850—855.
29. DiNicolantonio J. J., McCarty M., Barroso-Aranda J. Melatonin may decrease risk for and aid treatment of COVID-19 and other RNA viral infections // Open Heart. — 2021. — 8:e001568. doi: 10.1136/openhrt-2020-001568.
30. Do Amaral F. G., Cipolla-Neto J. A brief review about melatonin, a pineal hormone // Arch. Endocrinol. Metab. — 2018. — 62. — P. 472—479. doi: 10.20945/2359-3997000000066.
31. Dujardin S., Pijpers A., Pevernagie D. Prescription Drugs Used in Insomnia // Sleep Med. Clin. — 2020. — 15. — P. 133—145. doi: 10.1016/j.jsmc.2020.02.002.
32. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion on the evaluation of allergenic foods and food ingredients for labelling purposes // EFSA Journal. — 2014. — 12 (11). — P. 3894. doi: 10.2903/j.efsa.2014.3894.
33. Farnoosh G. et al. Efficacy of a Low Dose of Melatonin as an Adjunctive Therapy in Hospitalized Patients with COVID-19: A Randomized, Double-blind Clinical Trial: Adjuvant treatment of melatonin in COVID-19 patients // Arch. Med. Res. — 2021. — 15. — 24. doi: 10.1016/j.arcmed.2021.06.006.
34. Ferracioli-Oda E., Qawasmi A., Bloch M. H. Meta-analysis: melatonin for the treatment of primary sleep disorders // PLoS One. — 2013. — 17. — 8 (5). — e63773. doi: 10.1371/journal.pone.0063773..
35. Ganesan S. et al. The impact of shift work on sleep, alertness and performance in healthcare workers // Sci. Rep. — 2019. — 9 (1). — P. 1—13. doi: 10.1038/s41598-019-40914-x.
36. Garcia I. G. et al. A randomized multicenter clinical trial to evaluate the efficacy of melatonin in the prophylaxis of SARS-CoV-2 infection in high-risk contacts (MeCOVID Trial): A structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial // Trials. — 2020. — 21. — P. 466—469. doi: 10.1186/s13063-020-04436-6.
37. García J. J. et al. Protective effects of melatonin in reducing oxidative stress and in preserving the fluidity of biological membranes: a review // J. Pineal Res. — 2014. — 56 (3). — P. 225—237. doi: 10.1111/jpi.12128.
38. Garfinkel D., Zisapel N., Wainstein J., Laudon M. Facilitation of benzodiazepine discontinuation by melatonin: a new clinical approach // Arch. Intern. Med. — 1999. — 159. — P. 2456—2460. doi: 10.1001/archinte.159.20.2456.
39. Garzón C., Guerrero J. M., Aramburu O., Guzmán T. Effect of melatonin administration on sleep, behavioral disorders and hypnotic drug discontinuation in the elderly: a randomized, doubleblind, placebo-controlled study // Aging Clin. Exp. Res. — 2009. — 21. — P. 38—42. doi: 10.1007/bf03324897.
40. Gringras P. et al. Efficacy and safety of pediatric prolonged-release melatonin for insomnia in children with autism spectrum disorder // Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry. — 2017. — 56 (11). — P. 948—957. doi: 10.1016/j.jaac.2017.09.414.
41. Grossman E. et al. Melatonin reduces night blood pressure in patients with nocturnal hypertension // Am. J. Med. — 2006. — 119. — P. 898—902. doi: 10.1016/j.amjmed.2006.02.002.
42. Gubin D. G., Gubin G. D., Waterhouse J., Weinert D. The circadian body temperature rhythm in the elderly: effect of single daily melatonin dosing // Chronobiol. Int. — 2006. — 23. — P. 639—658. doi: 10.1080/07420520600650612.
43. Hampshire A. et al. Cognitive deficits in people who have recovered from COVID-19 relative to controls: An N=84,285 online study // MedRxiv. — 2020. doi: 10.1101/2020.10.20.20215863.
44. Han P. P. et al. Sleep problems and the association with the levels of 6-sulfatoxymelatonin in children with autism spectrum disorder // Zhonghua Er Ke Za Zhi. — 2017. — 55. — P. 911—915. doi: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2017.12.009.
45. Hardeland R. et al. Melatonin — a pleiotropic, orchestrating regulator molecule // Prog. Neurobiol. — 2011. — 93. — P. 350—384. doi: 10.1016/j.pneurobio.2010.12.004.
46. Herz R. S., Herzog E. D., Merrow M., Noya S. B. The circadian clock, the brain, and COVID-19: the cases of olfaction and the timing of sleep // J. Biol. Rhythms. — 2021. — 36 (5). — P. 423—431. doi: 10.1177/07487304211031206.
47. Kopustinskiene D. M., Bernatoniene J. Molecular mechanisms of melatonin-mediated cell protection and signaling in health and disease // Pharmaceutics. — 2021. — 13 (2). — P. 129. doi: 10.3390/pharmaceutics13020129.
48. Kostovski E. et al. Melatonin stimulates release of tissue factor pathway inhibitor from the vascular endothelium // Blood Coagul Fibrinolysis. — 2011. — 22 (4). — P. 254—259. doi: 10.1097/mbc.0b013e3283442ce2.

49. Laudon M., Frydman-Marom A. Therapeutic effects of melatonin receptor agonists on sleep and comorbid disorders // Int. J. Mol. Sci.— 2014.— 15.— P. 15924—50. doi: 10.3390/ijms150915924.
50. Leersnyder H. D., Claustrat B., Munnich A., Verloes A. Circadian rhythm disorder in a rare disease: Smith-Magenis syndrome // Mol. Cell. Endocrinol.— 2006.— 252.— P. 88—91. doi: 10.1016/j.mce.2006.03.043.
51. Lemoine P. et al. Efficacy and safety of prolonged-release melatonin for insomnia in middle-aged and elderly patients with hypertension: a combined analysis of controlled clinical trials // Integr. Blood Press Control.— 2012.— 5.— P. 9—17. doi: 10.2147/ibpc.s27240.
52. Lichstein K. L., Taylor D. J., McCrae C. S., Petrov M. E. Insomnia: epidemiology and risk factors. In Kryger M. H., Roth T., Dement WC (eds.) Principles and Practice of Sleep Medicine. 6th ed. Philadelphia: Elsevier.— 2016.— P. 761—768.
53. Low T. L., Choo F. N., Tan S. M. The efficacy of melatonin and melatonin agonists in insomnia. An umbrella review // J. Psychiatr. Res.— 2020.— 121.— 10—23. doi: 10.1016/j.jpsychires.2019.10.022.
54. Luthringer R., Muzet M., Zisapel N., Staner L. The effect of prolonged-release melatonin on sleep measures and psychomotor performance in elderly patients with insomnia // Int. Clin. Psychopharmacol.— 2009.— 24.— P. 239—249. doi: 10.1097/yic.0b013e32832e9b08.
55. Maestroni G. Exogenous melatonin as potential adjuvant in anti-SarsCov2 vaccines // J. Neuroimmune Pharmacol.— 2020.— 15 (4).— P. 572—573. doi: 10.1007/s11481-020-09956-1.
56. Mańka S., Majewska E. Immunoregulatory action of melatonin. The mechanism of action and the effect on inflammatory cells // Postepy Hig. Med. Dosw. Online.— 2016.— 70 (0).— P. 1059—1067. doi: 10.5604/17322693.1221001.
57. Mantle D. et al. Efficacy and safety of supplemental melatonin for delayed sleep–wake phase disorder in children: an overview // Sleep medicine X.— 2020.— 2.— 100022. doi: 10.1016/j.sleepx.2020.100022.
58. Morin C. M., Jarrin D. C. Epidemiology of insomnia. Prevalence, course, risk factors, and public health burden. Sleep Med Clin.— 2013.— (8).— P. 281—297. doi: 10.1016/j.jsmc.2013.05.002.
59. Mouffak S. et al. Recent Advances in Management of COVID-19: A review // Biomedicine & Pharmacotherapy.— 2021.— 112107. doi: 10.1016/j.biopha.2021.112107.
60. Palagini L. et al. Expert opinions and consensus recommendations for the evaluation and management of insomnia in clinical practice: Joint Statements of Five Italian Scientific Societies // Front Psychiatry.— 2020.— 11.— P. 558. doi: 10.3389/fpsyt.2020.00558.
61. Pourhanifeh M. H. et al. Clinical application of melatonin in the treatment of cardiovascular diseases: current evidence and new insights into the cardioprotective and cardiotherapeutic properties // Cardiovascular Drugs and Therapy.— 2020.— 1—25. doi: 10.1007/s10557-020-07052-3.
62. Quera Salva M. A., Hartley S., Léger D., Dauvilliers Y. A. Non-24-hour sleep–wake rhythm disorder in the totally blind: diagnosis and management // Front Neurol.— 2017.— 8.— 686. doi: 10.3389/fneur.2017.00686.
63. Ramlall V., Zucker J., Tatonetti N. Melatonin is significantly associated with survival of intubated COVID-19 patients // MedRxiv.— 2020.— 1—37 doi:10.1101/2020.10.15.20213546.
64. Richardson S. et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City Area // JAMA.— 2020.— 323.— P. 2052—2059. doi: 10.1001/jama.2020.6775.
65. Riemann D., Baglioni C., Bassetti C. et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia // J. Sleep Res.— 2017.— 26 (6).— 675—700. doi: 10.1111/jsr.12594.
66. Rodriguez-Rubio M. et al. A phase II, single-center, double-blind, randomized placebo-controlled trial to explore the efficacy and safety of intravenous melatonin in patients with COVID-19 admitted to the intensive care unit (MelCOVID study): A structured summary of a study protocol for a randomized controlled trial // Trials.— 2020.— 21.— P. 699—701. doi: 10.1186/s13063-020-04632-4.
67. Romero A. et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Its Neuroinvasive Capacity: Is It Time for Melatonin? // Cell. Mol. Neurobiol.— 2020.— 1—12. doi: 10.1007/s10571-020-00938-8.
68. Sack R. L. et al. American Academy of Sleep Medicine. Circadian rhythm sleep disorders: Part I., basic principles, shift work and jet lag disorders. An American Academy of Sleep Medicine review // Sleep.— 2007.— 30.— P. 1460—1483. doi: 10.1093/sleep/30.11.1460.
69. Saghazadeh A., Rezaei N. Towards treatment planning of COVID-19: rationale and hypothesis for the use of multiple immunosuppressive agents: anti-antibodies, immunoglobulins, and corticosteroids // Int. Immunopharmacol.— 2020.— 84.— 106560. doi: 10.1016/j.intimp.2020.106560.
70. Sanchez-Barcelo E. J. et al. Clinical uses of melatonin: evaluation of human trials // Current Medicinal Chemistry.— 2010.— 17 (19).— P. 2070—2095. doi: 10.2174/092986710791233689.
71. Savage R. A., Zafar N., Yohannan S., Miller JMM. Melatonin. StatPearls.— 2020.
72. Scheer F. et al. Daily nighttime melatonin reduces blood pressure in male patients with essential hypertension // Hypertension.— 2004.— 43.— P. 192—197. doi: 10.1161/01.hyp.0000113293.15186.3b.
73. Scholtens R. M. et al. Physiological melatonin levels in healthy older people: A systematic review // J. Psychosom. Res.— 2016.— 86.— P. 20—27. doi: 10.1016/s1878-7649 (15)30082-6.
74. Sletten T. L. et al. Efficacy of melatonin with behavioural sleep-wake scheduling for delayed sleep-wake phase disorder: a double-blind, randomised clinical trial // PLoS Med.— 2018.— 15 (6):e1002587. doi: 10.1371/journal.pmed.1002587.
75. Smith M. R. et al. Morning melatonin has limited benefit as a soporific for daytime sleep after night work // Chronobiology International.— 2005.— 22 (5).— P. 873—888. doi: 10.1080/09636410500292861.
76. Spagnolo P. et al. Pulmonary fibrosis secondary to COVID-19: a call to arms? // Lancet.— Resp Med.— 2020.— 8.— P. 750—752. doi: 10.1016/S2213-2600 (20)30222-8.
77. Spiegelhalder K., Nissen C., Riemann D. Clinical sleep–wake disorders II: focus on insomnia and circadian rhythm sleep disorders // Handbook of Experimental Pharmacology.— 2017.— P. 261—276. doi: 10.1007/164_2017_40.
78. Trypsteen W. et al. On the whereabouts of SARS-CoV-2 in the human body: A systematic review // PLoS Pathogens.— 2020.— 16 (10):e1009037. doi: 10.1371/journal.ppat.1009037.
79. Vlachou M. et al. Pineal hormone melatonin as an adjuvant treatment for COVID-19 // Int. J. Mol. Med.— 2021.— 47 (4).— P. 1.
80. Wichniak A. et al. Treatment guidelines for circadian rhythm sleep-wake disorders of the Polish Sleep Research Society and the Section of Biological Psychiatry of the Polish Psychiatric Association. Part I. Physiology, assessment and therapeutic methods // Psychiatr Pol.— 2017.— 51 (5).— P. 793—814. doi: 10.12740/pp/onlinefirst/66810.
81. Wilson S. J. et al. British Association for Psychopharmacology consensus statement on evidence-based treatment of insomnia, parasomnias and circadian rhythm disorders // J. Psychopharmacol.— 2010.— 24 (11).— P. 1577—1601. doi: 10.1177/0269881110379307.
82. Zambrelli E., Canevini M., Gambini O., D'Agostino A. Delirium and sleep disturbances in COVID-19: A possible role for melatonin in hospitalized patients? // Sleep Med.— 2020.— 70.— 111. doi: 10.1016/j.sleep.2020.04.006.
83. Zaslavskaia R. M. et al. Capozide-50 alone and in combination with melatonin in therapy of hipertension // Klin. Med.— 2000.— 78.— P. 39—41.
84. Zaslavskaia R. M. et al. Effects of melatonin alone and in combination with aceten on chronostructure of diurnal hemodynamic rhythms in patients with hypertension stage II // Ter. Arkh.— 1999.— 71.— P. 21—24.
85. Zetner D., Andersen L. P. H., Rosenberg J. Pharmacokinetics of alternative administration routes of melatonin: a systematic review // Drug Res.— 2016.— 66 (4).— P. 169—173.
86. Zhang R. et al. COVID-19: Melatonin as a potential adjuvant treatment // Life Sci.— 2020.— 250.— 117583. doi: 10.1016/j.lfs.2020.117583.
87. Ziaei A. et al. Evaluation of the efficacy and safety of Melatonin in moderately ill patients with COVID-19: A structured summary of a study protocol for a randomized controlled trial // Trials.— 2020.— 21.— P. 882—884. doi: 10.1186/s13063-020-04737-w.
88. Zisapel N. New perspectives on the role of melatonin in human sleep, circadian rhythms and their regulation // Br. J. Pharmacol.— 2018.— 175 (16).— P. 3190—3199. doi: 10.1111/bph.14116.

Н. К. Свиридова [1], И. О. Белкина [2], Н. А. Карпенко [3]

[1] Национальный университет здравоохранения Украины имени П. Л. Шупика, Киев

[2] ГУ «Институт проблем эндокринной патологии имени В. Я. Данилевского НАМН Украины », Харьков

[3] Институт сцинтилляционных материалов НАН Украины, Харьков

Особенности применения мелатонина в современных условиях — успешный опыт и новые возможности

Представлены современные сведения о физиологических функциях и фармакологических свойствах гормона мелатонина. Рассмотрены результаты клинических исследований, подтверждающих эффективность мелатонина в лечении бессонницы разной этиологии у лиц разного возраста по сравнению с другими снотворными препаратами, при монотерапии и комбинированной терапии артериальной гипертензии, для регуляции циркадных ритмов при десинхронозах (изменениях часовых поясов, посменной работе, синдромах нарушений фаз сна). Проанализирован опыт применения экзогенного мелатонина при коронавирусной болезни 2019 (COVID-19). Обзор основан на результатах поиска в базах данных PubMed, Medline, Scopus за период 1997—2021 гг. за ключевые слова мелатонин, терапевтическое использование, бессонница, артериальная гипертензия, нарушения циркадных ритмов, COVID-19.

Данные свидетельствуют, что мелатонин является эффективным и безопасным средством, которое может быть рекомендовано во всех случаях нарушений сна и применяться у больных любого возраста с сопутствующими патологиями или без таковых. Он имеет высокую степень переносимости и хорошо сочетается с другими препаратами. Отмечена эффективность и безопасность мелатонина при одновременном использовании с гипотензивными, сахароснижающими и противовоспалительными препаратами у лиц пожилого и среднего возраста с артериальной гипертензией. Благодаря противовоспалительным, иммунорегуляторным, антиоксидантным эффектам мелатонин снижает риск заражения, воспаления и окислительный стресс при развитии заболевания, укрепляет здоровье у лиц группы риска, имеет нейропротекторный эффект у пациентов с COVID-19, может быть адъювантом для усиления вакцин против SARS-CoV-2. Как антиоксидантный и противовоспалительный препарат противодействует острому повреждению легких/острому респираторному дистресс-синдрому, вызванному вирусными и бактериальными инфекциями.

Препарат мелатонина — «Мелафреш» (Прайм Хелс ЛТД, Канада) является эффективным дополнением к терапии нарушений сна разной этиологии, особенно тех, которые возникают из-за несогласованности циркадного ритма, средством, предотвращающим или уменьшающим десинхроноз циркадных ритмов, нарушение суточных циклов сон/бодрствование, уменьшающим количество эпизодов пробуждения ночью, восстанавливающим полноценный сон после психоэмоциональных перегрузок и стрессов, способствующим легкому пробуждению. Преимуществом «Мелафреша» является форма выпуска (сублингвальные таблетки), что повышает его биодоступность и концентрацию в крови.

Ключевые слова: мелатонин, клиническое применение, бессонница, десинхронозы, артериальная гипертензия, COVID-19.

N. K. Svyrydova [1], I. O. Belkina [2], N. O. Karpenko [3]

[1] Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

[2] State Institution «V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the NAMS of Ukraine», Kharkiv

[3] Institute for Scintillation Materials NAN of Ukraine, Kharkiv

Peculiarities of current melatonin application — successful experience and new opportunities

The paper presents current information about the physiological functions and pharmacological properties of hormone melatonin. Consideration was given to the results of clinical trials, confirming melatonin efficacy in the treatment of insomnia of various etiology in patients of different age groups in comparison of other hypnotics, both as monotherapy and combined therapy of arterial hypertension with the purpose of regulation of circadian rhythms in case of desynchronosis (jet lug, shift work, syndromes sleep phase disturbances). An experience of exogenous melatonin application at coronavirus disease (COVID-19) has been analyzed. The review is based on search results in the PubMed, Medline, Scopus databases for the period 1997–2021 for the keywords melatonin, therapeutic use, insomnia, hypertension, circadian rhythm disturbances, COVID-19.

Data showed that melatonin was an effective and safe medication that can be recommended in all cases of sleep disturbances and for patients of any age with or without concomitant pathology. It is well tolerated and goes well with other drugs. Melatonin efficacy and safety was registered at its simultaneous use with antihypertensive, hypoglycemic and anti-inflammatory drugs in elderly and middle-aged people with arterial hypertension. Owing to its anti-inflammatory, immunoregulatory, antioxidant effects, melatonin diminishes the risk of infections, inflammation, and oxidative stress in case of disease development, it promotes health in people at risk, has a neuroprotective effect in patients with COVID-19, can serve as an adjuvant to boost anti-SARS-CoV-2 vaccines. As an antioxidant and anti-inflammatory agent, melatonin counteracts acute lung injury/acute respiratory distress syndrome caused by viral and bacterial infections.

Melatonin preparation *Melafresh* (*Prime Health Ltd.*, Canada) proved to be an effective addition to the therapy of sleep disorders of various etiology, especially in cases of their onset due to inconsistent circadian rhythms, it prevents or attenuates desynchronosis of circadian rhythms, violation of daily sleep/wakefulness cycles, decreases the number of episodes of awakening at night, restores full sleep after psycho-emotional overload and stress, and promotes easy awakening. One of *Melafresh* advantages is its drug form (sublingual tablets) as it increases its bioavailability and concentration in blood.

Key words: melatonin, clinical use, insomnia, desynchronosis, arterial hypertension, COVID-19.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

Свиридова Н. К., Белкіна І. О., Карпенко Н. О. Особливості застосування мелатоніну в сучасних умовах — успішний досвід і нові можливості // Український терапевтичний журнал. — 2021. — № 3. — С. 47—59. http://doi.org/10.30978/UTJ2021-3-47.

Svyrydova NK, Belkina IO, Karpenko NO. Sarcoidosis is a multisystemic disease and its diagnostic difficulties [in Urkainian]. Ukrainian Therapeutic Journal. 2021;3:47-59. http://doi.org/10.30978/UTJ2021-3-47.

DOI: http://doi.org/10.30978/UTJ2021-3-60
УДК 615.322:616.2

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

Фітотерапія при захворюваннях органів дихання: минуле і сьогодення. Огляд літератури

О. І. Федів,
В. М. Багрій,
Л. О. Волошина,
Л. Д. Кушнір,
В. В. Вівсянник,
К. В. Ферфецька

Буковинський державний медичний університет, Чернівці

Гострі та хронічні захворювання органів дихання є однією з провідних причин смерті в світі. Приєднання коронавірусної хвороби (COVID-19) погіршує перебіг захворювань як бронхолегеневого апарату, так і інших систем та органів, зокрема, дихальної, серцево-судинної, сечовидільної, гастроентерологічної тощо. Існує низка лікарських препаратів натурального походження з багатогранною метаболічною і поліорганною дією, застосування яких пов'язане з мінімальними ризиками, здебільшого зумовленими лише індивідуальною непереносністю окремих компонентів.

Мета — проаналізувати сучасні можливості фітотерапії захворювань органів дихання, зокрема COVID-19.

Матеріали та методи. Проведено інформаційний пошук джерел у друкованих та електронних виданнях, пошукових наукових базах із застосуванням методів аналізу, порівняння і узагальнення.

Результати. Встановлено, що при лікуванні рослинними засобами спостерігається краща переносність, менша частота розвитку побічних явищ та ускладнень. Їм притаманні висока біологічна активність і широкий терапевтичний індекс. Вважається, що використання фітотерапії як допоміжного лікування або підтримувальної терапії є обґрунтованим. Монотерапія окремими лікарськими рослинами не так ефективна, як їх комбінація. Використання екстрактів декількох лікарських рослин є доцільнішим у разі тривалого застосування, оскільки мають значення склад, доза, синергізм, комплаєнс, мінімальний рівень побічних явищ та м'який терапевтичний ефект. На фармацевтичному ринку України є багато вітчизняних та імпортних рослинних засобів, які використовують при гострих і хронічних захворюваннях органів дихання. Одним з них є «Бронхілор» («Біохелс Інтернешнл ГмбХ», Німеччина), який містить ектракти чебрецю, ісландського моху, первоцвіту та бамбука тростяного. Він чинить місцеву дію як антисептик, формує захисну плівку рецепторів бронхо-легеневого тракту, активує діяльність миготливого епітелію, діє як експекторант. Публікації китайських вчених свідчать про доцільність використання фітотерапії в гострий період COVID-19 та при постковідному синдромі.

Висновки. Сучасні полікомпонентні фітотерапевтичні засоби відіграють важливу роль у комплексному лікуванні гострих і хронічних захворювань органів дихання. Потребує додаткового дослідження застосування фітотерапії, зокрема «Бронхілору», як підтримувальної терапії при постковідній реабілітації пацієнтів з ураженням органів дихання.

Ключові слова:
захворювання органів дихання, коморбідність, COVID-19, фітотерапія, «Бронхілор».

Бронхолегенева патологія нині є однією з провідних причин смерті в світі. Згідно з прогнозом захворюваність на цю патологію зростатиме, що зумовлено тривалим впливом чинників ризику та старінням населення [1, 2, 38, 48].

Як засвідчила ситуація з пандемією коронавірусної хвороби (COVID-19), проблема гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ) та загострення хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) та інших

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Багрій Вадим Миколайович

к. мед. н., асистент кафедри внутрішньої медицини

E-mail: dr.bagration@ukr.net

Стаття надійшла до редакції 14 вересня 2021 р.

хронічних захворювань органів дихання є актуальною у зв'язку з такими глобальними чинниками, які спричиняють їх поширення, як урбанізація зі збільшенням щільності населення, що призводить до скупчення людей у закритих приміщеннях, інтенсифікація транспортного сполучення між містами та країнами, широке впровадження нових технологій роботи з вірусами в лабораторних умовах, що підвищує ризик потрапляння за межі лабораторій модифікованих вірусів.

Складним питанням залишається приєднання COVID-19 у пацієнтів з ХОЗЛ, що обтяжує перебіг обох захворювань. Чому пацієнти з ХОЗЛ є групою ризику тяжчого перебігу COVID-19? У близько 22 % випадків респіраторні вірусні інфекції можуть бути причиною загострень ХОЗЛ. Таким чином, кожне п'яте загострення виникає внаслідок інфекції респіраторних вірусів, зокрема коронавірусів. Асоційовані з вірусними інфекціями загострення тяжчі, триваліші та частіше потребують госпіталізації [2, 6, 27].

COVID-19 — це багатосистемне захворювання з ускладненнями, які можуть виникнути при вияві захворювання або під час гострої фази. Ці ускладнення можуть бути дихальними [17], серцево-судинними [19, 30, 31, 40, 50], нирковими [29, 37, 55], гастро-гепатологічними [10, 22, 34, 41, 57], тромбоемболічними [15, 16, 33, 35, 36], неврологічними [18, 23, 25], цереброваскулярними [44, 46, 60] і автоімунними [11, 26].

Крім стійких симптомів, пацієнти з тривалим COVID можуть мати клінічні ускладнення, пов'язані з основною хворобою [8, 21].

Найчастішим симптомом при бронхолегеневій патології є кашель. Він є захисним механізмом, мета якого вивести з дихальних шляхів чужорідні речовини, мікроорганізми або патологічний бронхіальний секрет, очистити і відновити прохідність дихальних шляхів. Кашель може бути сухим або супроводжуватися виділенням харкотиння.

При розвитку інфекційно-запального процесу дихальної системи відбувається зміна характеру кашлю у вигляді збільшення його частоти, інтенсивності та тривалості, а також порушення здатності до відкашлювання харкотиння. На початку гострої респіраторної інфекції зазвичай спостерігається сухий або малопродуктивний вологий кашель з малою кількістю харкотиння. У разі запалення слизової оболонки дихальних шляхів унаслідок порушення мукоціліарного кліренсу кашель стає захисною реакцією, яка спрямована на поліпшення дренажної функції бронхів.

При більшості бронхолегеневих захворювань потрібно поліпшити «дренажну» функцію бронхіальних шляхів, зокрема за допомогою фармакологічних засобів. Залежно від фармакодинаміки виділяють муколітичні, протикашльові та відхаркувальні лікарські засоби.

Останнім часом з'явилися нові лікарські препарати, які дають змогу змінювати реологічні властивості харкотиння та показники адгезії, а також поліпшувати виведення харкотиння фізіологічним шляхом. Основними їх компонентами є лікарські рослини [62].

Наявність на фармацевтичному ринку багатьох препаратів, призначених для лікування ГРВІ та інших захворювань органів дихання, також свідчить про запит від населення щодо пошуку оптимального рішення для швидкого одужання. Питання безпечності для організму сучасних препаратів є актуальним, оскільки багато з них мають побічну дію і навіть протипоказання. Існує низка лікарських препаратів натурального походження, застосування яких пов'язане з мінімальними ризиками, здебільшого зумовленими лише індивідуальною непереносністю окремих компонентів. Крім того, деякі з них протягом десятиліть використовують на практиці, що дало змогу пересвідчитися в їх дієвості та безпечності у віддалений період [5].

Мета роботи — проаналізувати сучасні можливості фітотерапії захворювань органів дихання, зокрема COVID-19.

Матеріали і методи

Проведено інформаційний пошук джерел у друкованих та електронних виданнях, пошукових наукових базах із застосуванням методів аналізу, порівняння і узагальнення.

Результати

Аналіз літературних джерел показав, що біологічно активні компоненти рослин природніше включаються в обмінні процеси, при лікуванні рослинними засобами спостерігаються краща переносність, менша частота розвитку побічних явищ та ускладнень. До переваг лікарських рослин можна також віднести їх високу біологічну активність та широкий терапевтичний індекс (різницю між терапевтичною і токсичною дозою). У світовій практиці використовують понад 20 тис. лікарських рослин. Більшість з них детально вивчено та описано в монографіях Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) та Європейського медичного агентства, які мають експериментальну та доказову базу по кожній із 235 рослин, які найширше використовують [49, 58].

Експертна група провідних спеціалістів ВООЗ видала наприкінці 2013 р. «Рекомендації ВООЗ у галузі народної медицини на 2014—2023 рр.» (Женева — Гонконг), в яких фітотерапії відведено

Таблиця. Застосування лікарських засобів рослинного походження при захворюваннях органів дихання залежно від біологічно активних сполук, які вони містять

Терапевтичний ефект	Лікарські рослини
Протимікробна (фітонцидна) дія: ефіролетки, поліфенольні, флавоноїдні сполуки	Плоди анісу, фенхеля, трава багна, материнки, звіробою, ялівцю, чебрецю, шавлії, бруньки та листя евкаліпта
Обволікальна (муколітична та цитопротекторна дія: полісахариди — слизи і флавоноїди	Корінь алтеї, листя підбілу звичайного, листя та насіння подорожника, мох ісландський, квітки і корені дивини, квітки мальви, медунки, конюшини, корінь пирію, суцвіття липи серцелистої
Відхаркувальна (переважно рефлекторна) дія: ефіролеткі сполуки, тритерпенові сапоніни, алкалоїди	Трава первоцвіту, фіалки триколірної, вероніки, росянки, листя плюща, вінчики квіток і корені дивини, корені оману, дягелю, кореневища з коренями синюхи блакитної
Протизапальна дія: флавоноїди, поліфенольні, ефіролеткі сполуки, полісахариди — слизи, дубильні речовини	Корінь солодки, оману, пирію, дягелю, суцвіття липи, квітки календули, трава шавлії, листя подорожника, листя і квіти підбілу звичайного, кореневища лапчатки
Бронхорозширювальна дія: ефіролеткі сполуки, флавоноїди, алкалоїди	Плоди анісу, фенхеля, трава чебрецю, материнки, багна, собачої кропиви, таволги
Потогінна дія: органічні кислоти, флавоноїди	Суцвіття липи, ягоди брусниці, морошки, журавлини, калини, ягоди та листя малини
Заспокійлива (седативна), протикашльова дія: ефіролеткі сполуки, флавоноїди, тритерпенові сапоніни, алкалоїди	Кореневища з коренями валеріани, синюхи, квітки ромашки, мачок жовтий

провідне місце. В документі зазначено, що при лікуванні сучасних пацієнтів необхідне широке застосування, поряд з класичними методичними підходами, методів народної медицини, зокрема фітотерапії [3].

Відсутність професійної орієнтації в питаннях поглибленого вивчення лікарських засобів рослинного походження та їх фармакотерапевтичної дії призводить до дискредитації методу фітотерапії, який має тисячолітню історію застосування. У багатьох країнах для фітотерапії розроблено законодавчу базу, яка регламентує порядок реєстрації лікарських засобів рослинного походження, стандартизацію, сертифікацію і контроль їх якості та ефективності, безпечність клінічного застосування особами різних вікових груп.

Розподіл лікарських рослин за домінуючим механізмом терапевтичної дії згідно з провідними монографічними виданнями наведено в таблиці [4, 12]. Лікарські рослини чинять різноманітні ефекти на організм людини. Правильний підбір компонентів і доз у фітотерапії має важливе значення [24, 47, 52, 56].

На фармацевтичному ринку України є багато вітчизняних та імпортних рослинних засобів, які використовують при гострих і хронічних захворюваннях органів дихання. Одним з них є «Бронхілор» («Біохелс Інтернешнл ГмбХ», Німеччина).

«Бронхілор» — це рослинний засіб, 1 капсула якого містить екстракту трави чебрецю звичайного *(Thymus vulgaris)* — 200 мг, порошку слані ісландського моху *(Cetraria islandica)* — 100 мг, екстракту коренів первоцвіту весняного *(Primula veris)* — 75 мг та екстракту пагонів бамбука тростяного *(Bambusa arundinacea)*, що містить 25 % кремнію, — 70 мг.

Чебрець містить ефірну олію, флавоноїди, дубильні та гіркі речовини, камедь, кислоти тритерпенові (урсолову та олеанолову), мінеральні солі. Речовина тимол у складі ефірної олії трави чебрецю інгібує ріст патогенних мікроорганізмів, тобто має протигрибкову і антибактеріальну дію. Чебрець у сучасній медицині використовують найчастіше для лікування простудних захворювань. Європейське агентство з лікарських засобів вважає припустимим використання більшості препаратів на основі чебрецю дорослими і дітьми старше 12 років. Деякі із засобів дозволено використовувати для дітей старше 4 років [4, 12, 43].

Ісландський мох містить до 70 % вуглеводів (полісахаридів), цетрарин, фумарпротоцентрарову, аскорбінову, фолієву, фумарову та інші кислоти, розчинний крохмаль (ліхенін), камедь, велику кількість йоду і бору, протоліхестеринову та уснінову кислоту (лишайникові кислоти), мінерали, вітаміни і мікроелементи. Завдяки такому складу ісландський мох має протикашльову та обволікальну дію на слизову оболонку верхніх дихальних шляхів. Ліхенін та ізоліхенін створюють слиз (плівку), який формує захисний шар на запаленій слизовій оболонці верхніх дихальних шляхів, заспокоює «сухий» кашель, зволожує слизові оболонки, зменшує захриплість, підтримує голосові зв'язки при навантаженні, ефективно захищає рецептори слизової

оболонки дихальних шляхів від дії шкідливих зовнішніх чинників і подразників (тютюновий дим, смог, забруднене повітря), забезпечує швидку та тривалу дію інших компонентів.

Ісландський мох має також відхаркувальну дію з пом'якшувальними властивостями, що зумовлює його широке застосування при гострих і хронічних бронхітах з виснажливим кашлем, запальних процесах верхніх дихальних шляхів, туберкульозі легень, застуді та грипі, ускладненому кашлем [4, 12, 54].

Екстракт первоцвіту весняного завдяки високому вмісту сапонінів володіє відхаркувальною (муколітичною) дією. Сапоніни стимулюють вироблення бронхіального секрету та поліпшують відхаркування, впливають місцево на розрідження та виведення густого слизу з бронхів. Активні речовини, отримані з рослини, мають секретолітичну дію, антимікробні та протизапальні властивості [4, 12, 14].

Останнім часом у фармацевтичній галузі почали використовувати бамбук тростяний, який має унікальні протизапальні та тонізуючі властивості завдяки високій концентрації кремнію. Як писав В. І. Вернадський, «жоден організм не може існувати без кремнію». В дослідженнях, проведених в Англії та Північній Америці, показано, що з віком зменшується всмоктування в організмі кремнію, особливо у жінок у постменопаузальний період. Кремній належить до обов'язкових (есенціальних) мікроелементів, які беруть участь у будові окремих органів та регуляції життєво важливих функцій організму, зокрема серцево-судинної системи, опорно-рухового апарату, імунної системи, шкіри, волосся тощо [6, 18].

Успішне поєднання чотирьох лікарських рослин дає такі ефекти:

- ефірні олії та флавоноїди чебрецю звичайного чинять бронхолітичну, секретолітичну та антибактеріальну дію, сприяють швидкому розрідженню харкотиння, зменшують кашель, полегшують дихання [9, 43, 51];
- екстракт ісландського моху чинить протикашльову, імуностимулювальну, антибактеріальну та протизапальну дію. Він обволікає слизові оболонки верхніх дихальних шляхів, утворюючи захисний шар, що зменшує кашльовий рефлекс, пом'якшує сухий і подразливий кашель [54, 59];
- екстракт первоцвіту весняного володіє відхаркувальною (муколітичною) дією. Сапоніни первоцвіту стимулюють вироблення бронхіального секрету та поліпшують відхаркування. Також місцево впливають на розрідження та виведення густого слизу з бронхів [14, 42, 53];
- волокна пагонів бамбука тростяного володіють протизапальними, антисептичними, тонізуючими, відхаркувальними і жарознижувальними властивостями [13, 28, 45].

Таким чином, «Бронхілор» виявляє місцеву дію як антисептик за рахунок чебрецю та формування захисної плівки рецепторів бронхолегеневого тракту внаслідок ефектів ісландського моху, системну дію, зокрема активує війчастий епітелій, розріджує та виводить харкотиння (чебрець звичайний, первоцвіт весняний і бамбук тростяний).

Ще однією перевагою рослинного засобу «Бронхілор» є зручність у використанні. Завдяки високому вмісту складових дітям старше 12 років і дорослим достатньо приймати по 1 капсулі двічі на добу.

Науковці Буковинського державного медичного університету займаються вивченням корисних властивостей лікарських рослин упродовж тривалого часу.

Наша наукова група застосувала «Бронхілор» у реабілітаційному лікуванні 15 хворих із постковідним синдромом віком 37—56 років, які страждали в доковідний період на ХОЗЛ та перенесли COVID-19 середньої тяжкості (стаціонарний варіант з ураженням до 20 % пневмонією). Крім інших системних виявів постковідного синдрому, домінуючими скаргами були малопродуктивний частий кашель і легка задуха. Ефективні в доковідний період бронхолітичні та відхаркувальні засоби мало допомагали, тому було призначено «Бронхілор» у стандартній дозі (по 1 капсулі двічі на добу). Впродовж другого тижня застосування, зі слів хворих, кашель значно зменшився, мокротиння відходило краще, тому хворих перевели на одноразовий прийом «Бронхілору» з 15-го дня лікування. Загальний курс застосування засобу становив 30 днів. Спостереження проведено впродовж 2 міс. За оцінкою хворих, результат лікування був добрим у 12 випадках, задовільним — у 3 (особи віком понад 50 років з явищами супутнього метаболічного синдрому). Продовжуються подальші висліди.

З огляду на значну поширеність гострих і хронічних захворювань органів дихання та тенденцію до подальшого їх зростання, особливо серед осіб старших вікових груп, їх соціальну значущість, пандемію COVID-19, її обтяжливий вплив на хронічну бронхолегеневу патологію, проблема реабілітації таких хворих є актуальною. На клінічні запити сучасної медицини фарміндустрія світу створила низку ефективних полікомпонентних фітотерапевтичних засобів. Однак їх ефективність вивчено недостатньо, особливо у разі загострення хронічної бронхо-легеневої патології, спровокованої COVID-19. Дослідження в цьому напрямі можна вважати новим етапом

у комплексній реабілітації такого контингенту хворих, в якій належне місце має посісти фітотерапія. Рослинний засіб «Бронхілор» може виявитися одним із перспективних.

Висновки

На нинішньому етапі особливістю бронхолегеневої патології є тривала пандемія COVID-19 та її обтяжливий вплив на перебіг і результати лікування цього контингенту хворих.

У комплексній реабілітації хворих із хронічною бронхолегеневою патологією, зокрема тих, хто переніс гостру інфекцію COVID-19, доцільно застосовувати сучасні полікомпонентні рослинні засоби, одним із яких може вважатися «Бронхілор».

Статтю опубліковано за підтримки ТОВ «Медвестснаб».

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження, написання тексту — В. Б. К. Ф.; збір та опрацювання матеріалу — О. Ф., В. Б., Л. В., В. В.; редагування — О. Ф., Л. В., Л. К.

Список літератури

1. Барабанова Е. Н. GOLD (2017): что и почему изменилось в глобальной стратегии лечения хронической обструктивной болезни легких // Пульмонология. — 2017. — № 2. — С. 274—282.
2. Білько В. В., Кайдашев І. П. Система IL-33/ST 2 регулює запалення при бронхолегеневій патології // Укр. пульмон. журн. — 2020. — № 1. — С. 59—64.
3. Волошин О. І., Бойчук Т. М., Волошина Л. О. Бджільництво на службі здоров'я людини. — Чернівці: Родовід, 2020. — 176 с.
4. Лікарські рослини. Енциклопедичний довідник / За ред. акад. А. М. Гродзінського. — К.: УРЕ, 1991. — 571 с.
5. Мощич О. П., Крамарьов С. О. Ефективність і безпека застосування гомеопатичних лікарських препаратів при гострих респіраторних вірусних інфекціях з позиції доказової медицини (міжнародний досвід) // Здоров'я дитини. — 2020. — Т. 15, № 5. — С. 61—72.
6. Островський М. М. ХОЗЛ та COVID-19: як вберегти пацієнта? // Укр. пульмон. журн. — 2020. — № 4. — С. 10—11.
7. Скрипникова И. А., Гурьев А. В. Микроэлементы в профилактике остеопороза: фокус на кремний // Остеопороз и остеопатии. — 2014. — № 2. — С. 36—40.
8. Aiyegbusi O. L., Hughes S. E., Turner G. et al. Symptoms, complications and management of long COVID: a review // J. Royal Soc. Med. — 2021. — P. 1—15. doi: 10.1177/01410768211032850.
9. Akbar S. Thymus vulgaris L. (Lamiaceae) // Handbook of 200 Medicinal Plant. — Springer, 2020. — P. 1795—1810.
10. Alqahtani S. A., Schattenberg J. M. Liver injury in COVID-19: the current evidence // United Eur. Gastroenterol. J. — 2020. — N 8. — P. 509—519.
11. Banda J. M., Singh G. V., Alser O. H. et al. Long-term patient-reported symptoms of COVID-19: an analysis of social media data // medRxiv. — 2020. — 2020.2007.2029.20164418. doi: 10.1101/2020.07.29.20164418.
12. Bäumler S. Heilpflanzen Praxis Heute. — München; Urban & Fischcer, 2007. — 989 s.
13. Behera P., Balaji S. Health benefits of fermented bamboo shoots: the twenty-first century green gold of Northeast India // Appl. Biochem. Biotechnol. — 2021. — N 193. — P. 1800—1812.
14. Beley S. Y., Stechyshyn I. P., Dub A. I. Determination of expectorant activity of tablets based on the wild mallow flowers and plantain lanceolate extracts // Medical and Clinical Chemistry. — 2018. — N 3. — P. 133—137. https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2018.v0.i3.9579.
15. Bilaloglu S., Aphinyanaphongs Y., Jones S. et al. Thrombosis in hospitalized patients with COVID-19 in a New York City Health System // JAMA. — 2020. — N 324. — P. 799—801.
16. Boonyawat K., Chantrathammachart P., Numthavaj P. et al. Incidence of thromboembolism in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis // Thromb. J. — 2020. — N 18. — P. 34—35.
17. Chen N., Zhou M., Dong X. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study // Lancet (London, England). — 2020. — N 395. — P. 07—513.
18. Chua T. H., Xu Z., King N. K. Neurological manifestations in COVID-19: a systematic review and meta-analysis // Brain Inj. — 2020. — N 34. — P. 1549—1568.
19. Creel-Bulos C., Hockstein M., Amin N. et al. Acute corpulmonale in critically ill patients with Covid-19 // New Engl. J. Med. — 2020. — N 382. — P. 70.
20. Daswad A. K., Shendarkar G. R., Shelke D. P. et al. Phytochemical evaluation and antioxidant study of Dendrocalamus strictus leaf extracts // World Journal of Pharmaceutical and Medical Research. — 2017. — N 3 (3). — P. 147—152.
21. Del Rio C., Collins L. F., Malani P. Long-term health consequences of COVID-19 // JAMA. — 2020. — N 324. — P. 1723—1724.
22. El Moheb M., Naar L., Christensen M. A. et al.Gastrointestinal complications in critically ill patients with and without COVID-19 // JAMA. — 2020. — N 324. — P. 1899—1901.
23. Ellul M. A., Benjamin L., Singh B. et al. Neurological associations of COVID-19 // Lancet. — Neurol. — 2020. — N 19. — P. 767—783.
24. European Union herbal monograph on Hedera helix L., folium // EMA/HMPC/325716/2017.
25. Favas T. T., Dev P., Chaurasia R. N. et al. Neurological manifestations of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of proportions // Neurol. Sci. — 2020. — N 41. — P. 3437—3470.
26. Galeotti C., Bayry J. Autoimmune and inflammatory diseases following COVID-19 // Nat. Rev. Rheumatol. — 2020. — N 16. — P. 413—414.
27. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2020. Update 2020. URL: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/11/GOLD-2020-REPORT-ver1.0wms.pdf.
28. Gong J., Huang J., Xiao G., Chen F. et al. Antioxidant capacities of fractions of bamboo shaving extract and their antioxidant components // Molecules. — 2018. — N 21 (8). — P. 996.
29. Gross O., Moerer O., Weber M. et al. COVID-19-associated nephritis: early warning for disease severity and complications? // Lancet. — (London, England). — 2020. — N 395. — P. 87—88.
30. Hayek S. S., Brenner S. K., Azam T. U. et al. In-hospital cardiac arrest in critically ill patients with covid-19: multicenter cohort study // BMJ. Clinical Research. — 2020. — N 371. — P. 3513.
31. Hendren N. S., Drazner M. H., Bozkurt B. et al. Description and proposed management of the acute COVID-19 cardiovascular syndrome // Circulation. — 2020. — N 141. — P. 1903—914.
32. Ho L. T. F., Chan K. K. H., Chung V. C. H., Leung T. H. Highlighys of traditional Chinese medicine frontline expert advice in the China national guideline for COVID-19 // Eur. J. Integr. Med. — 2020. — N 3. — 101116.
33. Jiménez D., García-Sanchez A., Rali P. et al. Incidence of VTE and bleeding among hospitalized patients with coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis // Chest. — 2020. doi: 10.1016/j.chest.2020.11.005.
34. Kunutsor S. K., Laukkanen J. A. Hepatic manifestations and complications of COVID-19: a systematic review and meta-analysis // J. Infect. — 2020. — N 81. — P. 72—74.

35. Léonard-Lorant I., Delabranche X., Séverac F. et al. Acute pulmonary embolism in patients with COVID-19 at CT angiography and relationship to D-Dimer levels // Radiology.— 2020.— N 296.— P. 189—191.
36. Levi M., Thachil J., Iba T. et al. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19 // Lancet.— Haematol.— 2020.— N 7.— P. 438—440.
37. Lin L., Wang X., Ren J. et al. Risk factors and prognosis for COVID-19-induced acute kidney injury: a meta-analysis // BMJ.— Open. –2020.— N 10.— 042573.
38. Lopez A.D. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future pro-jections // Eur. Respir. J.— 2006.— N 27(2).— P. 397—412.
39. Luo H., Tang Q-L., Shang Y.X., Liang S.B. et al. Can Chinese medicine be used for prevention of Corona Virus disease 2019 (COVID-19)? A review of hystorical classics, research evidence and current prevention programs // Chin. J. Integr. Med.— 2020.— N 26(4).— P. 243—250.
40. Madjid M., Safavi-Naeini P., Solomon S.D. et al. Potential effects of coronaviruses on the cardiovascular system: a review // JAMA.— Cardiol.— 2020.— N 5.— P. 831—840.
41. Mao R., Qiu Y., He J.-S. et al. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis // The // Lancet.— Gastroenterol. Hepatol.— 2020.— N 5.— P. 667—678.
42. Martina D., Konradb M., Adarkwah C.C., Kostev K. Reduced antibiotic use after initial treatment of acute respiratory infections with phytopharmaceuticals — a retrospective cohort study // Postgraduate Medicine.— 2020.— N 132(5).— P. 412—418.
43. Nabissi M., Marinelli O., Morelli M.B. et al. Thyme extract increases mucociliary-beating frequency in primary cell lines from chronic obstructive pulmonary disease patients // Biomed. Pharmacother.— 2018.— N 105.— P. 1248—1253.
44. Nannoni S., de Groot R., Bell S. et al. Stroke in COVID-19: a systematic review and meta-analysis // Int. J. Stroke.— 2021.— N 16.— P. 137—149.
45. Nirmala C., Bisht M.S., Bajwa H.K., Santosh O. Bamboo: A rich source of antioxidants and its application in the food and pharmaceutical industry // Trends in Food Science and Technology.— 2018.— N 77.— P. 91—99.
46. Ntaios G., Michel P., Georgiopoulos G. et al. Characteristics and outcomes in patients with COVID-19 and acute ischemic stroke: the Global COVID-19 Stroke registry // Stroke.— 2020.— N 51.— P. 254—258.
47. Olszanecka-Glinianowicz M., Doniec Z., Schönknecht K., Almgren-Rachtan A. The herbal medicine containing of ivy leaf dry extract in the treatment of productive cough in children // Wiadomości Lekarskie.— 2020.— N 73(4).— P. 668—673.
48. Pocket guide to COPD diagnosis, management and prevention, A Guide for Health Care Professionals 2019 edition. Available at: https://goldcopd.org/.
49. Possebon L., Lima Lebron I.S., Furlan da Silva L. et al. Anti-inflammatory actions of herbal medicines in a model of chronic obstructive pulmonary disease induced by cigarette smoke // Biomed. & Pharmacoth.— 2018.— N 99.— P. 591—597.
50. Prasitlumkum N., Chokesuwattanaskul R., Thongprayoon C. et al. Incidence of myocardial injury in COVID-19-infected patients: a systematic review and meta-analysis // Diseases. –2020.— N 8(4).— P. 40.
51. Sardari S., Mobaien A., Ghassemifard L. et al. Therapeutic effect of Thyme (Thymus vulgaris) essential oil on patients with COVID-19: a randomized clinical trial // J. Adv. Med. Biomed. Res.— 2021.— N 29(133).— P. 83—91.
52. Schönknecht K., Fal A.M., Mastalerz-Migas A., Joachimiak M., Doniec Z. Efficacy of dry extract of ivy leaves in the treatment of productive cough // Wiadomości Lekarskie.— 2017.— N 71(6).— P. 1026—1033.
53. Seibel J., Kryshen K., Pongrácz J.E. et al. In vivo and in vitro investigation of anti-inflammatory and mucus-regulatory activities of a fixed combination of thyme and primula extracts // Pulm. Pharmacol. Ther.— 2018.— N 51.— P. 10—17.
54. Solárová Z., Liskova A., Samec M. et al. Anticancer potential of lichens' secondary metabolites // Biomolecules.— 2020.— N 10(1).— P. 87. https://doi.org/10.3390/biom10010087.
55. Stewart D.J., Hartley J.C., Johnson M. et al. Renal dysfunction in hospitalised children with COVID-19 // Lancet. Child Adolesc. Health.— 2020.— N 4.— P. 28—29.
56. Wagnera L., Cramerb H., Kloseb P. et al. Herbal medicine for cough: a systematic reviewand meta-analysis // Forsch Komplement Med.— 2015.— N 22.— P. 359—368.
57. Wijarnpreecha K., Ungprasert P., Panjawatanan P. et al. COVID-19 and liver injury: a meta-analysis // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. doi: 10.1097/meg.0000000000001817.
58. Xiang L., Li Y., Deng X., Kosanovic D. et al. Natural plant products in treatment of pulmonary arterial hypertension / /Pulm. Circul.— 2018.— N 8(3).— P. 1—20.
59. Xu M., Heidmarsson S., Olafsdottir E.S., Buonfiglio R., Kogej T., Omarsdottir S. Secondary metabolites from cetrarioid lichens: Chemotaxonomy, biological activities and pharmaceutical potential // Phytomedicine.— 2016.— N 23(5).— P. 441—459.
60. Yamakawa M., Kuno T., Mikami T. et al. Clinical characteristics of stroke with COVID-19: a systematic review and meta-analysis // J. Stroke Cerebrovasc. Dis.— 2020.— N 29.— P. 105288—105289.
61. Yang Y., Lids I., Wang J., Li Y., Chen X. Tradicional Chinese medicine in the treatment of patients infested with 2019 — new coronavirus (SARS-COV-2): a review and perspective // Jut. J. Biol. Sei.— 2020.— Vol. 16, N 10.— P. 1708—1717.
62. Yarnell E. Herbs for viral respiratory infections // Altern. And Complem. Ther.— 2018.— N 24(1).— P. 35—44. doi: 10.1089/act.2017.29150.eya.

А. И. Федив, В. Н. Багрий, Л. А. Волошина, Л. Д. Кушнир, В. В. Вивсянныk, К. В. Ферфецкая

Буковинский государственный медицинский университет, Черновцы

Фитотерапия при заболеваниях органов дыхания: прошлое и настоящее. Обзор литературы

Острые и хронические заболевания органов дыхания являются одной из основных причин смерти в мире. Присоединение коронавирусной болезни (COVID-19) ухудшает течение заболеваний как бронхолегочного аппарата, так и других систем и органов, в частности, дыхательной, сердечно-сосудистой, мочевыделительной, гастроэнтерологической и др. Существует ряд лекарственных препаратов натурального происхождения с многогранным метаболическим и полиорганным действием, применение которых связано с минимальными рисками, в основном обусловленными только индивидуальной непереносимостью отдельных компонентов.

Цель — проанализировать современные возможности фитотерапии заболеваний органов дыхания, в частности, COVID-19.

Материалы и методы. Проведен информационный поиск источников в печатных и электронных изданиях, поисковых научных базах с применением методов анализа, сравнения и обобщения.

Результаты. Установлено, что при лечении растительными средствами наблюдается лучшая переносимость, меньше частота развития побочных явлений и осложнений. Им присущи высокая биологическая активность и широкий терапевтический индекс. Считается, что использование фитотерапии в качестве вспомогательного лечения или поддерживающей терапии является обоснованным. Монотерапия отдельными лекарственными растениями не так эффективна, как их комбинация. Использование экстрактов нескольких лекарственных растений является более целесообразным при длительном применении, поскольку имеют значение состав, доза, синергизм, комплаенс, минимальный уровень побочных явлений и мягкий терапевтический эффект. На фармацевтическом рынке Украины есть много отечественных и импортных растительных средств, которые используют при острых и хронических заболеваниях органов дыхания. Одним из них является «Бронхилор» («Биохелс Интернешнл ГмбХ», Германия), содержащий экстракты чабреца, исландского мха, первоцвета и бамбука тростникового. Он оказывает местное действие как антисептик, формирует защитную пленку рецепторов бронхо-легочного тракта, активирует деятельность мерцательного эпителия, действует как экспекторант. Публикации китайских ученых свидетельствуют о целесообразности использования фитотерапии в острый период COVID-19 и при постковидном синдроме.

Выводы. Современные поликомпонентные фитотерапевтические средства играют важную роль в комплексном лечении острых и хронических заболеваний органов дыхания. Требует дополнительного исследования применение фитотерапии, в частности «Бронхилора», как поддерживающей терапии при постковидной реабилитации пациентов с поражением органов дыхания.

Ключевые слова: заболевания органов дыхания, коморбидность, COVID-19, фитотерапия, «Бронхилор».

O. I. Fediv, V. M. Bahrii, L. O. Voloshyna,
L. D. Kushnir, V. V. Vivsyannuk, K. V. Ferfetska

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi

Phytotherapy for respiratory diseases: past and present. Review

Acute and chronic respiratory diseases constitute one of the main reasons of death worldwide. Joining coronavirus infection COVID-19 worsens the course of diseases of the bronchopulmonary system and other systems and organs, in particular, respiratory, cardiovascular, urinary, gastrointestinal and others. There are a number of drugs of natural origin with multifaceted metabolic and multiorgan action, the use of which associated with minimal risks, mainly due to individual intolerance to particular components.

Objective. To analyze the current possibilities of phytotherapy of respiratory diseases, including COVID-19.

Materials and methods. The information search has been performed using sources in print and electronic media, scientific tracking databases with application of methods of the analysis, comparison and generalization.

Results. Treatment with herbal remedies was established to have better tolerability and lower frequency of side effects and complications. They are characterized with high biological multifaceted activity and a broad therapeutic index. It is believed that the use of herbal medicine in such cases as an adjunct treatment and maintenance therapy is justified. Monotherapy with drugs from individual medicinal plants is not as effective as their combination. The use of extracts of several medicinal plants is more appropriate for long-term use, the composition, dose, synergism, compliance, minimal side effects and mild therapeutic effect are important. In the pharmaceutical market of Ukraine there are many domestic and imported herbal remedies used in acute and chronic respiratory diseases. One of them is *Bronchilor* (*Biohels International GmbH,* Germany), containing extracts of thyme, Iceland moss, primrose and thorny bamboo. The drug has a local antiseptic effect, it forms a protective film on the the bronchopulmonary receptors, enhances the ciliate epithelial activity, and acts as an expectorant. The publications of Chinese scientists indicate the feasibility of using herbal medicine in the acute period of COVID-19 infection and postcovid syndrome.

Conclusions. Modern multicomponent phytotherapeutic agents play an important role in the complex treatment of acute and chronic respiratory diseases. Further studies are required to investigate the use of phytotherapy, in particular, *Bronchilor*, as a supportive therapy for postcovid rehabilitation in patients with respiratory system injury.

Key words: respiratory diseases, comorbidity, COVID-19, phytotherapy, *Bronchilor*.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

Федів О. І., Багрій В. М., Волошина Л. О., Кушнір Л. Д., Вівсянник В. В., Ферфецька К. В. Фітотерапія при захворюваннях органів дихання: минуле і сьогодення. Огляд літератури // Український терапевтичний журнал. — 2021. — № 3. — С. 60—66. http://doi.org/10.30978/UTJ2021-3-60.

Fediv OI, Bahrii VM, Voloshyna L. O., Kushnir LD, Vivsyannuk VV, Ferfetska KV. Phytotherapy for respiratory diseases: past and present. Review [in Urkainian]. Ukrainian Therapeutic Journal. 2021;3:60-66. http://doi.org/10.30978/UTJ2021-3-60.

DOI: http://doi.org/10.30978/UTJ2021-3-67
УДК 616.981.21/.958:578.834.1]-06

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

COVID-19. Розуміння наслідків

О. В. Петюніна

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

Нова коронавірусна інфекція, відома як SARS-CoV-2, вперше зареєстрована у китайському м. Ухань наприкінці 2019 р., призвела до тяжкої кризи та великої кількості летальних наслідків у світі. Процеси, які відбуваються в організмі при інфікуванні вірусом, дуже поліморфні та зачіпають усі органи та системи. Перший крок в інфікуванні — зв'язування вірусу з клітиною господаря через таргетний рецептор ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ)-2, внаслідок чого відбувається вірус-індукована даун-регуляція цих рецепторів, яка через низку сигнальних шляхів призводить до COVID-зумовленого ушкодження органу або системи. У зв'язку з тим, що рецептори АПФ-2 відіграють провідну роль як вхідні ворота для вірусу, розуміння вісі АПФ/рецептор до ангіотензину і АПФ-2/MAS-рецептор має важливе значення для вивчення ролі інфекції. В огляді розглянуто дані щодо пацієнтів з відстроченим одужанням від COVID-19. Тривалий перебіг хвороби та інвалідизація часто характерні для госпіталізованих з приводу тяжкої і вкрай тяжкої форми хвороби. Не існує загальноприйнятого визначення «Long Covid», або постковідний стан, але для зручності умовно виділено підгострий стан, який триває понад 3 тиж від початку захворювання, та хронічний, який триває понад 12 тиж. Серед патогенетичних особливостей розглянуто активацію ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, системи цитокінів, антиоксидантної та прооксидантної системи, коагуляції, ендотеліальної дисфункції. Розуміння механізмів, які реалізуються при COVID-19, дасть змогу в майбутньому доцільніше застосовувати лікувальні засоби на всіх етапах, що, можливо, дозволить запобігти ускладненням, тривалому існуванню наслідків інфекції та поліпшити якість життя пацієнтів.

Ключові слова:
COVID-19, постковідний синдром, патогенез події.

Постковідний стан (Long Covid) — це мультисистемне захворювання, яке іноді виникає після гострого захворювання. Клінічне втручання у цей стан визначає перспективи щодо здоров'я пацієнта та якості його життя. В огляді розглянуто дані щодо пацієнтів з відстроченим одужанням від COVID-19. Таких пацієнтів слід розділити на дві групи: із серйозними наслідками (тромбоемболічні ускладнення) та з неспецифічною клінічною картиною (найчастіше переважають задишка, слабкість, втома). Спеціалізована реабілітація потрібна пацієнтам третьої групи, в яких захворювання потребує застосування інтенсивної терапії. Не існує загальноприйнятого визначення «Long Covid», але для зручності умовно виділено підгострий стан, який триває понад 3 тиж від початку захворювання, та хронічний, який триває понад 12 тиж [4].

Близько 10 % пацієнтів одужують від SARS-CoV-2 через 3 тиж, дещо менше — через 1 міс від появи гострих симптомів. Ці дані виявлено у дослідженні UK COVID Symptom Study, проведеному у Великій Британії: пацієнти реєстрували симптоми захворювання за допомогою смартфона. Отримані дані значно менші, ніж зареєстровані у попередніх дослідженнях, проведених у спеціалізованих клініках. Дослідження, проведене нещодавно, показало, що рівень здоров'я лише 65 % пацієнтів повернувся до попереднього через 14—21 день після позитивного тесту [10].

Для кращого розуміння процесів, на які можна вплинути, слід розглянути патогенез гострої події. Відомо 4 типи коронавірусів, котрі можуть спричинити захворювання у людей, — 229E, NL63, OC43, HKU1. Усі

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Ольга Вячеславівна Петюніна

д. мед. н., ст. наук. співр. відділу профілактики і лікування невідкладних станів

http://orcid.org/0000-0002-4716-6433

E-mail: o_petyunina@ukr.net

Стаття надійшла до редакції 27 травня 2021 р.

вони типово ушкоджують верхні дихальні шляхи. Однак три коронавіруси (severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV), Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) і SARS-CoV-2) реплікуються в нижніх дихальних шляхах та призводять до пневмонії, яка може стати фатальною. Передача SARS-CoV-2 відбувається крапельним шляхом, можливо, фекально-оральним. Інкубаційний період у середньому становить 4—5 днів до появи симптомів з максимальним розвитком у 97,5 % пацієнтів до 11,5-ї доби. При госпіталізації у стаціонар пацієнти скаржаться на підвищення температури тіла, сухий кашель, труднощі з диханням, біль у м'язах та суглобах, головний біль, запаморочення, діарею, нежить, кров у мокротинні. Через 5—6 днів вірусне навантаження досягає максимуму. Гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС) виникає у середньому протягом 8—9 днів після появи симптомів COVID-19 та характеризується труднощами з диханням і зниженням рівня кисню в крові. У деяких пацієнтів приєднується бактеріальна та/або грибкова інфекція. Також ГРДС може призвести до респіраторної недостатності, яка є причиною смерті у 70 % випадків COVID-19. Масове вивільнення цитокінів імунною системою у відповідь на вірусну та/або вторинну інфекцію може спричинити цитокіновий шторм та симптоми сепсису, який є причиною смерті у 28 % пацієнтів. Неконтрольоване запалення зумовлює поліорганну недостатність, особливо страждають серцево-судинна система, печінка та нирки. Більшість пацієнтів із прогресуванням ниркової недостатності невдовзі помирають [23].

Перший крок у інфікуванні — зв'язування вірусу з клітиною-господарем через таргетний рецептор: він взаємодіє з епітеліальними клітинами дихальних шляхів, епітелієм альвеол, судин і макрофагами в легенях. Відбувається експресія рецепторів ангіотензинперетворювального фермента-2 (АПФ-2). Інфекція SARS-CoV-2 знижує експресію рецепторів АПФ-2 у клітинах легень. Втрата функції легеневих рецепторів асоціюється з гострим ушкодженням легень, вірус-індукована даун-регуляція експресії рецепторів може бути вирішальною для цієї патології [27].

Як АПФ, так і АПФ-2, є елементами ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), але існує відмінність між ними. Як відомо, активація РААС асоціюється з відповіддю судин на ушкодження та запалення. Хронічна активація РААС як через ангіотензин-II (АТ-II), так і через альдостерон, призводить до гіпертензії та запускає каскад прозапальних, протромботичних і атерогенних ефектів, асоційованих з ушкодженням органів-мішеней. У зв'язку з тим, що рецептори АПФ-2 відіграють провідну роль як вхідні ворота для вірусу, розуміння вісі АПФ/рецептор до АТ і АПФ-2/MAS-рецептор має важливе значення для вивчення ролі інфекції SARS-CoV-2 та прийняття рішень. Обидві вісі є компонентами РААС. Перша вісь — ангіотензиноген — АТ-I — АТ-II — рецептори до АТ-I і АТ-II. Ренін, який вивільняється в юкстагломерулярному апараті нирок та печінці, сприяє перетворенню ангіотензиногену на АТ-I, а АПФ каталізує перетворення АТ-I на АТ-II. АПФ експресується переважно в ендотелії судин легень і нирок, а також в ендотелії верхніх дихальних шляхів. Після перетворення АТ-II з'єднується з рецепторами до АТ-I та АТ-II, розташованими у нирках, наднирниках, артеріолах та мозку. Ангіотензин-II стимулює вивільнення альдостерону, що зумовлює затримку натрію та рідини. Крім того, зв'язування АТ-II приводить до вазоконстрикції, ушкодження ендотелію, внутрішньосудинного тромбозу та збільшення об'єму крові. Підвищення рівня АТ-II асоціюється з гіпертензією та прискореним тромбоутворенням в артеріолах шляхом активації каскаду коагуляції (як тромбінового, так і тромбоцитарного). Крім того, АТ-II посилює активацію никотинамідаденіндинуклеотиду фосфату (НАДФ) оксидази, що призводить до оксидантного стресу. Також АТ-II активує потік нейтрофілів і макрофагів до пошкоджених тканин та пригнічує активацію оксиду азоту (NO), що ще більше пошкоджує судини.

Інша вісь — АПФ-2/MAS рецептор-АПФ-2 — монокарбоксипептидаза, котра, окрім легень, експресується у серці та забезпечує зв'язок між коронавірусом і серцево-судинною системою (запалення міокарда, набряк легень, гостра респіраторна недостатність). АПФ-2 розщеплює АТ-I до АТ-1—9, АТ-II — до АТ-1—7. Обидва пептиди (АТ-1—9 та АТ-1—7) мають вазодилататорну і антипроліферативну активність через активацію MAS-рецептора. Вісь АПФ-2/АТ-1—7/MAS є ендогенним контррегуляторним механізмом РААС, який збалансовує шкідливі ефекти АПФ/АТ-I/АТ-II. АПФ-2 не пригнічується інгібіторами АПФ, він є відносно новим та незалежним представником РААС [22, 28].

На поверхні вірусу експресується піковий протеїн (spike-protein (S)), який за формою нагадує корону. Піковий протеїн складається із субодиниць S1 та S2. За допомогою S1-субодиниці вірус з'єднується з рецептором АПФ-2 клітини-господаря, що є тригером ендоцитозу віріона SARS-CoV-2 та піддає його дії ендосомальних протеаз. Субодиниця S1 в ендосомі розщеплюється, при цьому вивільняється білок, який вклинюється в мембрану клітини-господаря. Субодиниця S2

з'єднує розщеплену S1, що призводить до потрапляння вірусного пакета в цитоплазму, де відбувається процес імунозапалення [24].

Вірус SARS-CoV-2 та зруйнована тканина легень є тригерами локальної імунної відповіді, що спричиняє залучення макрофагів, моноцитів, цитокінів, Т- і В-клітин у відповідь на інфекцію. Здебільшого цей процес є зворотним та спрямованим на усунення інфекції. Однак у деяких випадках виникає дисфункція імунної відповіді, що призводить до тяжкої патології легень і системної патології. Вірусна інфекція та реплікація в епітелії дихальних шляхів спричиняє піроптоз (програмовану загибель клітин), що підвищує проникність судин. Унаслідок піроптозу в кровотік хворих вивільняються інтерлейкіни (ІЛ)-1, -6 та інші.. Їх секреція залучає імунні клітини, переважно моноцити і Т-лімфоцити, але не нейтрофіли, з крові в інфіковану ділянку. Надходження імунних клітин з кровотоку в легені та інфільтрація лімфоцитів у дихальні шляхи може пояснити лімфопенію і збільшення величини співвідношення нейтрофіл/лімфоцит, що спостерігають у близько 80 % пацієнтів із SARS-CoV-2 [3, 21, 23, 25].

Ендотелій судин здійснює взаємодію між компонентами крові та тканинами. Площа ендотеліального шару, який вистиляє інтиму артерій, вен та мікросудин, становить близько 7000 м^2. Ендотелій завдяки своїм властивостям забезпечує гомеостаз. Його поверхня як у нормі, так і за патології, підтримує кров у рідкому стані протягом тривалого контакту. Ендотелій виконує багато функцій (вазомоторний контроль, контроль рівня запалення, оксидантного стресу, проникності судин та їх структури). Ендотеліальні клітини також протидіють патогенам, які містяться у крові та посилають сигнали, які попереджають про інфекцію, інвазію або ушкодження [1, 14].

Інфекція SARS-CoV-2 демонструє різноспрямовані вияви захворювання, ушкоджує майже всі органи та системи, зокрема судини. На пізніх, ускладнених стадіях захворювання SARS-CoV-2 є хворобою ендотелію. Така концепція не лише дає змогу представити уніфіковану патофізіологічну картину тяжкої інфекції, а й розробити раціональну стратегію лікування за відсутності чітких рекомендацій для боротьби з цією пандемією [19, 20].

У нормі поверхню ендотелію вистилають гепарин-сульфат протеїн-глікани, які зв'язують антитромбін ІІІ, як і гепарин, який використовують як антикоагулянт. Поверхня ендотелію містить тромбомодулін, який зв'язує тромбін і стимулює С-протеїн-S-антикоагулянтну вісь. Також клітини ендотелію експресують інгібітор тканинного фактора, який є антагоністом тригера тромбозу. Їм притаманний ендогенний механізм боротьби з активацією тромбоцитів. Ця функція залежить від експресії на поверхні екто-АТФази, CD39 і вивільнення NO та простацикліну. Антикоагулянтні та антитромботичні властивості сприяють боротьбі з тромбоутворенням у фізіологічному стані. Після появи тромбу на поверхні судини клітини ендотелію експресують активатори плазміногену (як тканинний (tissue type plasminogen activator (tPA)), так і урокіназний (urokinase plasminogen activator (uPA)) та шляхом взаємодії з NO пригнічують функцію тромбоцитів, збільшують локальний кровотік та активують ендогенний фібриноліз [1, 5].

Таким чином, ендотелію притаманний антикоагулянтний потенціал, але стимуляція прозапальними цитокінами, патоген-асоційованими паттернами, такими як бактеріальні ендотоксини і нейтрофільна екстрацелюлярна пастка (neutrophil extracellular trap (NETs)), може знижувати активність тканинних факторів. Останні активують систему коагуляції шляхом посилення у декілька разів ензиматичної властивості факторів VII та X, що сприяє генерації тромбіну та формуванню тромбу. Клітини ендотелію також містять фактор фон Віллебранда у преформованому стані в інтрацелюлярних гранулах (тіла Вебел-Паладе). Під час активації цей великий протеїн вивільняється та утворює «місток» для агрегації тромбоцитів, тромбозу та утворення організованого тромбу [2].

У звичайних умовах антиагрегантний продукт арахідонової кислоти — простациклін стимулює продукцію вазоактивного простаноїду, але ендотеліальні клітини також продукують тромбоксан, протромботичний простагландин з вазоконстрикторною активністю. Активовані клітини ендотелію також синтезують такий активатор плазміногену, як PAI-1 (plasminogen activator inhibitor-1), котрий протидіє ендогенному фібринолізу шляхом пригнічення активності tPA та uPA на поверхні клітини. Отже, на відміну від нормального стану під впливом інфекції для ендотелію характерні ушкодження, геморагія, тромбування артерій, мікросудин, вен, що призводить до тромбоемболізму [13].

Як зазначено вище, ендотелій забезпечує рівновагу між вазоконстрикцією та вазодилатацією завдяки продукції вазодилататора NO з L-аргініну за допомогою ендотеліальної синтази NO (eNOS). Також ендотеліальні клітини можуть продукувати інші чинники, які спричиняють дилатацію м'язового шару артерій. У фізіологічному стані ендотеліальні клітини секретують простагландини, які, крім антиагрегаційного

ефекту на тромбоцити, є потенційними вазодилататорами. Такий механізм вазодилататорної активності може моделювати локальний кровотік паракринно. Відомі механізми, які можуть конкурувати з ендотелій-залежною вазодилатацією: від погіршеної експресії eNOS та/або інактивації NO або його конверсії до високо прооксидантних компонентів із можливим залученням прооксидантних речовин, таких як супероксид-аніон і пероксинітрат. Ендотелій також може продукувати один з найсильніших вазоконстрикторів — ендотелін-1 у відповідь на вивільнення АТ-II, тромбіну або оксидованого холестерину ліпопротеїнів низької густини. Впродовж хвороби ендотеліальна функція може погіршуватися внаслідок ішемії тканини [7, 11].

Запальний баланс ендотелію реалізується через взаємодію між кров'ю та тканинами. Ендотелій у нормі витримує тривалий контакт з лейкоцитами, які у великій кількості містяться в крові, котра омиває всі поверхні судин [9]. У нормі завдяки ендотелію відбувається потрапляння лейкоцитів у тканини для боротьби з бактеріями та вірусами, що сприяє загоєнню ран та усуненню ушкоджень. Лейкоцити потрапляють у тканини завдяки молекулам адгезії (Е-селектин (CD62E), Р-селектин (CD62P), L-селектин (CD62L)). Їх підвищена експресія залежить від різних стимулів, зокрема прозапальних цитокінів (ІЛ-1α, ІЛ-1β, фактор некрозу пухлин (ФНП-α)). Щільність прилипання лейкоцитів до активованої поверхні ендотелію залежить від молекул адгезії (міжклітинні молекули (ICAM, CD54), молекули адгезії клітин судини (VCAM-1, CD106)). Інтегрини, асоційовані з поверхнею ендотелію, також беруть участь в адгезивному процесі. Після зв'язування запальних речовин на поверхні ендотелію хемоатрактанти цитокінів готові розірвати моношар ендотелію, щоб впустити ушкоджувальний агент у тканини, де відбувається боротьба з інфекцією та здійснюється відновлення тканини [17, 18].

Антиоксидантний/прооксидантний баланс в ендотелії реалізується завдяки супероксид-дисмутазі, яка прибирає відпрацьований O_2. Ендотеліальна клітина також здатна експресувати глутатіон-пероксидазу, яка пом'ягшує оксидатний стрес. Завдяки гем-оксигеназі ендотеліальні клітини можуть протидіяти локальному оксидантному стресу. При стимуляції прозапальними цитокінами клітина ендотелію може мобілізувати НАДФ-Н-оксидази, які генерують супероксид-аніони, що призводить до локального оксидантного стресу [16].

Ендотелій здійснює бар'єрну функцію завдяки підтриманню селективної проникності та цілісності судини за допомогою кадгеріну (VE-cadherin, CD144) [8]. Деякі розлади спричиняють пошкодження цілісності того шару ендотелію, який є бар'єром між складовими крові та тканиною. Внаслідок порушеної життєздатності судини посилюється злущування ендотеліальних клітин та відбувається їх загибель шляхом піроптозу та апоптозу [12]. До стимулів, які відповідають за програмовану смерть, належать прозапальні цитокіни та складові реактивного кисню. Залежно від механізму ушкодження ендотелію порушення цілісності ендотелію може призвести до протікання мікросудин, зміни його звичайних напівпроникних властивостей, що призводить до витікання вмісту судин у тканини та позаклітинний простір [6, 15].

Ушкоджувальна дія ІЛ на клітини епітелію легень і ендотеліальні клітини спричиняє цитокіновий шторм та порушення коагуляції на різних рівнях, що виявляється тромбозом в артеріях, дрібних судинах міокарда та нирок, венах (тромбоз глибоких вен та легеневий емболізм). Саме ІЛ значною мірою порушують інші функції ендотелію (вазодилататорну/вазоконстрикторну, запальний баланс, антиоксидантний баланс, бар'єрну), що призводить до ускладнень інфекції [26].

Таким чином, COVID-19 є багатофакторним захворюванням з великою кількістю патологічних станів майже всіх органів і систем. Краще розуміння патогенезу хвороби дасть змогу доцільніше застосовувати лікарські засоби на всіх етапах, що сприятиме профілактиці ускладнень і тривалого існування наслідків інфекції та поліпшенню якості життя пацієнтів.

Конфлікту інтересів немає.

Список літератури

1. Aird W.C. Endothelium // Ed. by C.S. Kitchens, C.M. Kessler, B.A. Konkle. Consultative Hemostasis and Thrombosis.— 3rd ed.— Philadelphia. PA: W.B. Saunders, 2013.— P. 33—41.
2. Berezin A.E. The neutrophil extracellular traps: the missed link between microvascular inflammation and diabetes? // Metabolomics.— 2016.— Vol. 6.— P. 163—166. doi: 10.4172/2153-0769.1000163.
3. Chen Y., Guo Y., Pan Y., Zhao Z.J. Structure analysis of the receptor binding of 2019-nCoV // Biochem. Biophys. Res. Commun.— 2020.— Vol. 525.— P. 135—140. doi: 10.1016/j.bbrc.2020.02.071.
4. Chen G., Wu D., Guo W. et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019 // J. Clin. Invest.— 2020.— Vol. 130(5).— P. 2620—2629. doi: 10.1172/JCI137244.

5. D'Alessandro E., Becker C., Bergmeier W. et al.; Scientific Reviewer Committee. Thrombo-Inflammation in Cardiovascular Disease: An Expert Consensus Document from the Third Maastricht Consensus Conference on Thrombosis // Thromb. Haemost.— 2020.— Vol. 120(4).— P. 538—564. doi: 10.1055/s-0040-1708035.
6. Franck G., Even G., Gautier A. et al. Haemodynamic stress-induced breaches of the arterial intima trigger inflammation and drive atherogenesis // Eur. Heart J.— 2019.— Vol. 40(11).— P. 928—937. doi: 10.1093/eurheartj/ehy822.
7. Furchgott R. F. Endothelium-derived relaxing factor: discovery, early studies, and identification as nitric oxide // Biosci. Rep.— 1999.— Vol. 19(4).— P. 235—251. doi: 10.1023/a:1020537506008.
8. Giannotta M., Trani M., Dejana E. VE-cadherin and endothelial adherens junctions: active guardians of vascular integrity // Dev. Cell.— 2013.— Vol. 26(5).— P. 441—454.
9. Gimbrone M. A., García-Cardeña G. Endothelial cell dysfunction and the pathobiology of atherosclerosis // Circ. Res.— 2016.— Vol. 118(4).— P. 620—636.
10. Greenhalgh T., Knight M., A'Court C. et al. Management of post-acute covid-19 in primary care // BMJ.— 2020.— Vol. 370.— 3026. doi: 10.1136/bmj.m3026.
11. Gupta R. M., Libby P., Barton M. Linking regulation of nitric oxide to endothelin-1.— P. the Yin and Yang of vascular tone in the atherosclerotic plaque // Atherosclerosis.— 2020.— Vol. 292.— P. 201—203. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.11.001.
12. Kavurma M. M., Tan N. Y., Bennett M. R. Death receptors and their ligands in atherosclerosis // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.— 2008.— Vol. 28(10).— P. 1694—1702. doi: 10.1161/ATVBAHA.107.155143.
13. Libbi P., Lüscher T. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease // Eur. Heart J.— 2020.— Vol. 41(32).— P. 3038—3044. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa623.
14. Libby P., Mann D. L., Zipes D. P. et al. The vascular biology of atherosclerosis // Braunvalds Heart Disease.— 11th ed.— Philadelphia: PA Elsevier, 2018.— P. 859—875.
15. Libby P. Once more unto the breach: endothelial permeability and atherogenesis // Eur. Heart J.— 2019.— Vol. 40(11).— P. 938—940. doi: 10.1093/eurheartj/ehz081.
16. Lubos E., Kelly N. J., Oldebeken S. R. et al. Glutathione peroxidase-1 deficiency augments proinflammatory cytokine-induced redox signaling and human endothelial cell activation // J. Biol. Chem.— 2011.— Vol. 286(41).— P. 35407—35417.
17. Mestas J., Ley K. Monocyte–endothelial cell interactions in the development of atherosclerosis // Trends Cardiovasc. Med.— 2008.— Vol. 18.— P. 228—232.
18. Noels H., Weber C., Koenen R. R. Chemokines as therapeutic targets in cardiovascular disease // Arterioscler Thromb.— 2019.— Vol. 39(4).— P. 583—592. doi: 10.1161/ATVBAHA.118.312037.
19. Pober J. S., Sessa W. C. Inflammation and the blood microvascular system // Cold Spring Harb Perspect Biol.— 2014.— Vol. 7(1).— a016345. doi: 10.1101/cshperspect.a016345.
20. Pober J. S., Sessa W. C. Evolving functions of endothelial cells in inflammation // Nat. Rev. Immunol.— 2007.— Vol. 7(10).— P. 803—815. doi: 10.1038/nri2171.
21. Richardson P., Griffin I., Tucker C. et al. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease // Lancet.— 2020.— Vol. 395(10223).— P. e30-e31. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30304-4.
22. Samavati L., Uhal B. D. ACE2, much more than just a receptor for SARS-COV-2 // Front Cell. Infect Microbiol.— 2020.— Vol. 10.— P. 317. doi: 10.3389/fcimb.2020.00317.
23. Tay M. Z., Poh C. M., Rénia L. et al. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention // Nat. Rev. Immunol.— 2020.— Vol. 20(6).— P. 363—374. doi: 10.1038/s41577-020-0311-8.
24. Walls A. C., Park Y. J., Tortorici M. A. et al. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein // Cell.— 2020.— Vol. 181(2).— P. 281—292. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.058.
25. Wang M., Cao R., Zhang L. et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro // Cell. Res.— 2020.— Vol. 30(3).— P. 269—271. doi: 10.1038/s41422-020-0282-0.
26. Xiong S., Hong Z., Huang L. S. et al. IL-1β suppression of VE-cadherin transcription underlies sepsis-induced inflammatory lung injury // J. Clin. Invest.— 2020.— Vol. 130(7).— P. 3684—3698. doi: 10.1172/JCI136908.
27. Xu H., Zhong L., Deng J. et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa // Int. J. Oral Sci.— 2020.— Vol. 12.— P. 8. doi: 10.1038/s41368-020-0074-x.
28. Zhuo J. L., Li X. C. New insights and perspectives on intrarenal renin-angiotensin system: focus on intracrine/intracellular angiotensin II // Peptides.— 2011.— Vol. 32(7).— P. 1551—1565. doi: 10.1016/j.peptides.2011.05.012.

О. В. Петюнина

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

COVID-19. Понимание последствий

Новая коронавирусная инфекция, известная как SARS-CoV-2, впервые зарегистрированная в китайском г. Ухань в конце 2019 г., привела к тяжелому кризису и большому количеству летальных исходов в мире. Процессы, происходящие в организме при инфицировании вирусом, очень полиморфны, и затрагивают все органы и системы. Первый шаг в инфицировании — связывание вируса с клеткой хозяина через таргетный рецептор ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)-2, вследствие чего происходит индуцированная даун-регуляция этих рецепторов, которая через ряд сигнальных путей приводит к COVID-обусловленному повреждению органа или системы. В связи с тем, что рецепторы АПФ-2 играют ведущую роль как входные ворота для вируса, понимание оси АПФ/рецептор к ангиотензину и АПФ-2/MAS-рецептор имеет важное значение для изучения роли инфекции. В обзоре рассмотрены данные о пациентах с отсроченным выздоровлением от COVID-19. Длительное течение болезни и инвалидизация часто характерны для госпитализированных по поводу тяжелой и крайне тяжелой формы болезни. Не существует общепринятого определения «Long Covid», или постковидное состояние, но для удобства условно выделено подострое состояние, которое длится более 3 нед от начала заболевания, и хроническое, которое длится более 12 нед. Среди патогенетических особенностей рассмотрены активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, системы цитокинов, антиоксидантной и прооксидантной системы, коагуляции, эндотелиальной дисфункции. Понимание механизмов, которые реализуются при COVID-19, позволит в будущем целесообразнее применять лечебные средства на всех этапах, что, возможно, позволит предотвратить осложнения, длительное существование последствий инфекции и улучшить качество жизни пациентов.

Ключевые слова: COVID-19, постковидный синдром, патогенез события

O. V. Petyunina

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

COVID-19. Understanding of the consequences

The new coronavirus infection known as SARS-CoV-2 and firstly registered in Wuhan, China in late 2019, resulted in the severe crisis and a great number of lethal outcomes worldwide. Processes occurring in a body with virus infecting are quite polymorphic and involve all organs and systems. The first step in the infection is the virus binding with the host cell via target ACE-2 receptors with resulting virus-inducted down-regulation of these receptors which, through a number of signaling pathways, leads to COVID-related damage to an organ or system. Since ACE-2 receptors play a leading role as an entrance gate for the virus, understanding of an axis of ACE/angiotensin receptor and ACE-2/MAS-receptor has the crucial significance in the investigation of infection role. The article presents review of the data from patients with delayed recovery after COVID-19. The prolonged disease duration and disability are often inherent to the patients, hospitalized due to severe and critically severe disease forms. There is no universally accepted definition of «Long Covid», or post-covid syndrome, but for convenience it was conditionally distinguished a subacute condition that lasts more than 3 weeks from the onset of the disease, and a chronic condition that lasts more than 12 weeks. Among the pathogenetic peculiarities, the activation of renin-angiotensin-aldosterone system, cytokine system, anti/prooxidant stress, coagulopathy, endothelial disfunction have been examined. Better understanding of the mechanisms that are realized at COVID-19, will enable the rational use of the medicines for the disease treatment on all stages that may possibly prevent complications and prolonged consequences of the infection as well as improve the quality of life of patients.

Key words: COVID-19, post-covid syndrome, pathogenesis of disease.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

Петюніна О. В. COVID-19. Розуміння наслідків // Український терапевтичний журнал. — 2021. — № 3. — С. 67—72. http://doi.org/10.30978/UTJ2021-3-67.

Petyunina OV. COVID-19. Understanding of the consequences [in Urkainian]. Ukrainian Therapeutic Journal. 2021;3:67-72. http://doi.org/10.30978/UTJ2021-3-67.

DOI: http://doi.org/10.30978/UTJ2021-3-73
УДК 616.12-008.46-085

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

Перспективи фармакотерапії серцевої недостатності: останні новини щодо омекамтиву мекарбілу

І. Г. Кравченко,
Ю. С. Рудик,
О. О. Меденцева

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

Протягом останніх десятиріч триває активний науковий пошук лікарських засобів, здатних збільшити скоротливість міокарда та поліпшити перебіг серцевої недостатності (СН). Очолював перелік претендентів на клінічне застосування препарат з групи активаторів серцевого міозину — омекамтиву мекарбіл. Нині доведена здатність омекамтиву мекарбілу зв'язуватися лише з голівками молекул серцевого міозину без істотного впливу на міозин гладеньких або скелетних м'язів. Омекамтиву мекарбіл стабілізує передкрокову конформацію міозину, даючи змогу більшій кількості його голівок взяти участь у робочому кроці під час систоли.

Наведено результати декількох рандомізованих клінічних досліджень, у яких вивчали ефективність та безпечність омекамтиву мекарбілу при СН, ключовими з них є ATOMIC-AHF, COSMIC-HF та GALACTIC-HF. У дослідженні ATOMIC-AHF відзначено тенденцію до зниження ризику погіршення перебігу гострої СН протягом 7 днів, розвитку суправентрикулярних і шлуночкових аритмій. У дослідженні COSMIC-HF доведена здатність омекамтиву мекарбілу підвищувати якість життя пацієнтів із СН зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка. Дослідження GALACTIC-HF може стати поворотним моментом у медикаментозному лікуванні СН: вперше отримані клінічні докази здатності селективного активатора серцевого міозину омекамтиву мекрабілу поліпшувати скоротливу функцію міокарда, зменшувати виразність симптомів СН та знижувати ризик серцево-судинної смерті у хворих зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка.

Остаточні висновки щодо доцільності призначення омекамтиву мекарбілу при СН робити ще рано. Результати нових порівняльних рандомізованих клінічних досліджень, систематичних оглядів та метааналізів, можливо, змінять стандарти лікування цієї патології.

Ключові слова:
серцева недостатність, фармакотерапія, омекамтиву мекарбіл, клінічне дослідження GALACTIC-HF.

Мільйони пацієнтів у світі страждають на серцеву недостатність (СН), майже у третини з них ця патологія перебігає зі зниженням фракції викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ) [11]. Згідно із визначенням Європейського кардіологічного товариства (European Society of Cardiology (ESC)) СН являє собою синдром зменшення серцевого викиду, що виникає внаслідок порушення функції шлуночків та/або зміни їх наповнення [11]. Основні клінічні вияви СН (задишка, втома, зниження толерантності до фізичних навантажень), наявність яких асоційована зі зростанням захворюваності та смертності, намагаються компенсувати за допомогою фармакотерапевтичних заходів і кардіоресинхронізувальної терапії [11].

Згідно з чинними рекомендаціями медикаментозну підтримку пацієнтів із СН здійснюють насамперед за допомогою β-адреноблокаторів, а також блокаторів рецепторів ангіотензину, сакубітрилу (інгібітор неприлізину) у комбінації з блокаторами рецепторів ангіотензину, малих доз антагоністів рецепторів альдостерону з інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту [11]. Можливе також використання інших

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Меденцева Олена Олександрівна

к. мед. н., наук. співр. відділу клінічної фармакології та фармакогенетики неінфекційних захворювань

E-mail: medentseva.e.a@ukr.net

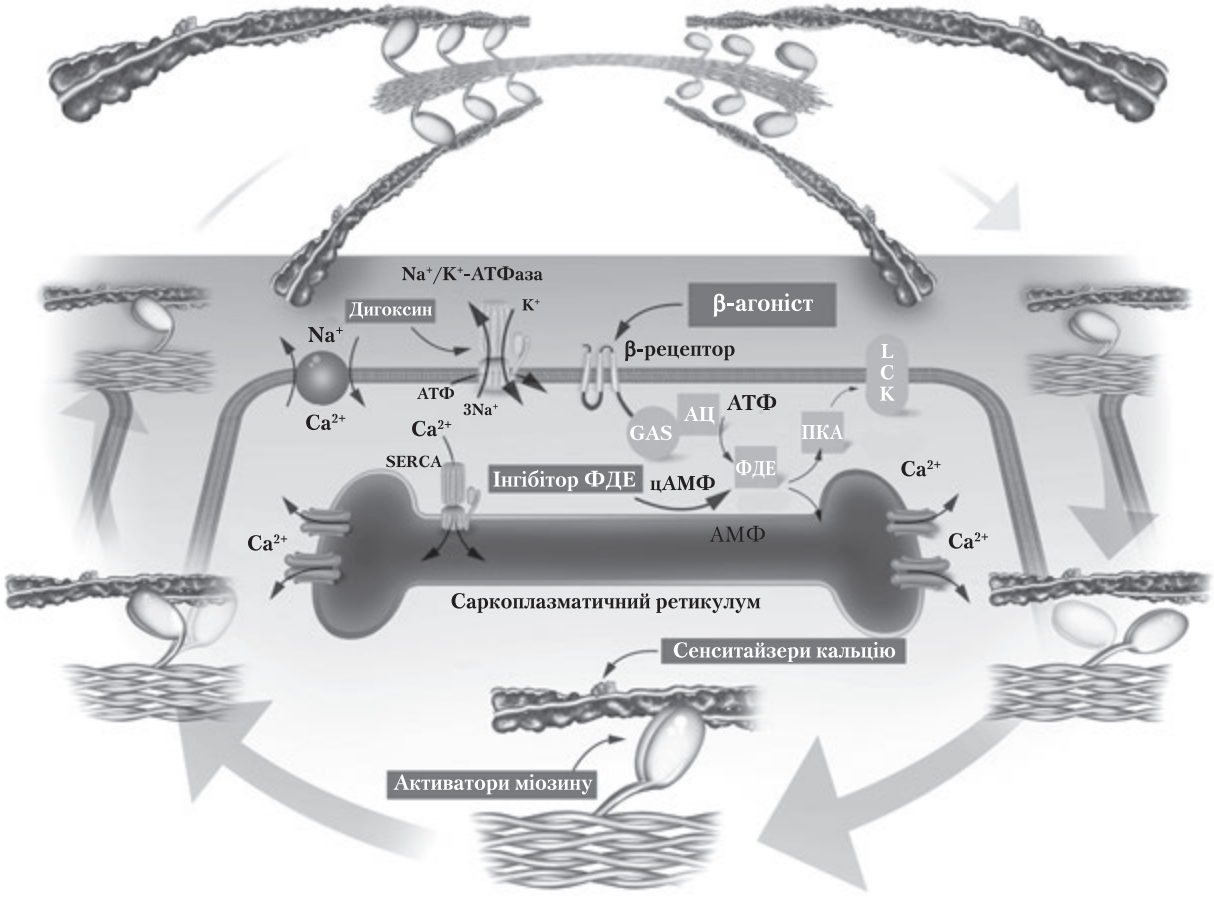
Стаття надійшла до редакції 14 червня 2021 р.

препаратів: петльових діуретиків, дигоксину, комбінації гідралазину з ізосорбідом динітратом, івабрадину, інотропів, добутаміну, мілрінону, дофаміну [11]. З огляду на опубліковані дані доказової медицини існує вірогідність розширення переліку цих препаратів за рахунок інгібітора натрій-глюкозного котранспортера 2-го типу (SGLT2) — дапагліфлозину. Основні результати ключових рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) з цього приводу розглянуті нами раніше [1]. Дія майже всіх зазначених терапевтичних засобів спрямована на збільшення скоротливості кардіоміоцитів з метою підвищення ФВ ЛШ та подолання СН (рис. 1), але особливості дії разом з можливими побічними ефектами обмежують їх застосування у деяких випадках.

Протягом останніх десятиріч триває активний науковий пошук лікарських засобів, здатних збільшувати скоротливість міокарда. Дослідження проводили у різних напрямах, але провідним з них було вивчення способів безпосередньої активації саркоплазматичного ретикулуму кардіоміоцитів без негативних наслідків, притаманних звичайним інотропним засобам. Очолював перелік претендентів на клінічне застосування препарат з групи активаторів серцевого міозину нині відомий під назвою «омекамтиву мекарбіл» (рис. 2) [9]. У 2012 р. ми проаналізували перші експериментальні дані щодо властивостей цього препарату [2]. Нижче наведено огляд даних останніх клінічних РКД щодо омекамтиву мекарбілу.

Омекамтиву мекарбіл: основні властивості та механізм дії

Сучасні погляди щодо лікування СН ґрунтуються на детальному вивченні патогенетичних механізмів виникнення та прогресування цього синдрому. Встановлено, що зменшення скоротливої функції міокарда та збільшення напруження серцевої стінки активують різноманітні та взаємопов'язані компенсаторні механізми, зокрема розвиток нейрогуморальних процесів та ремоделювання шлуночків [3, 5, 15]. Процеси ремоделювання асоціюються зі збільшенням потреби міокарда в кисні, зменшенням скоротливої здатності, додатковим ушкодженням міокарда.



АМФ — аденозинмонофосфат, цАМФ — циклічний аденозинмонофосфат, АЦ — аденілатциклаза, ФДЕ — фосфодіестераза, ПКА — протеїн кіназа А, LCK — L-тип Ca^{2+}-каналів, SERCA — помпа саркоплазматичного ретикулуму.

Рис. 1. Механізми дії різних інотропних препаратів [3]

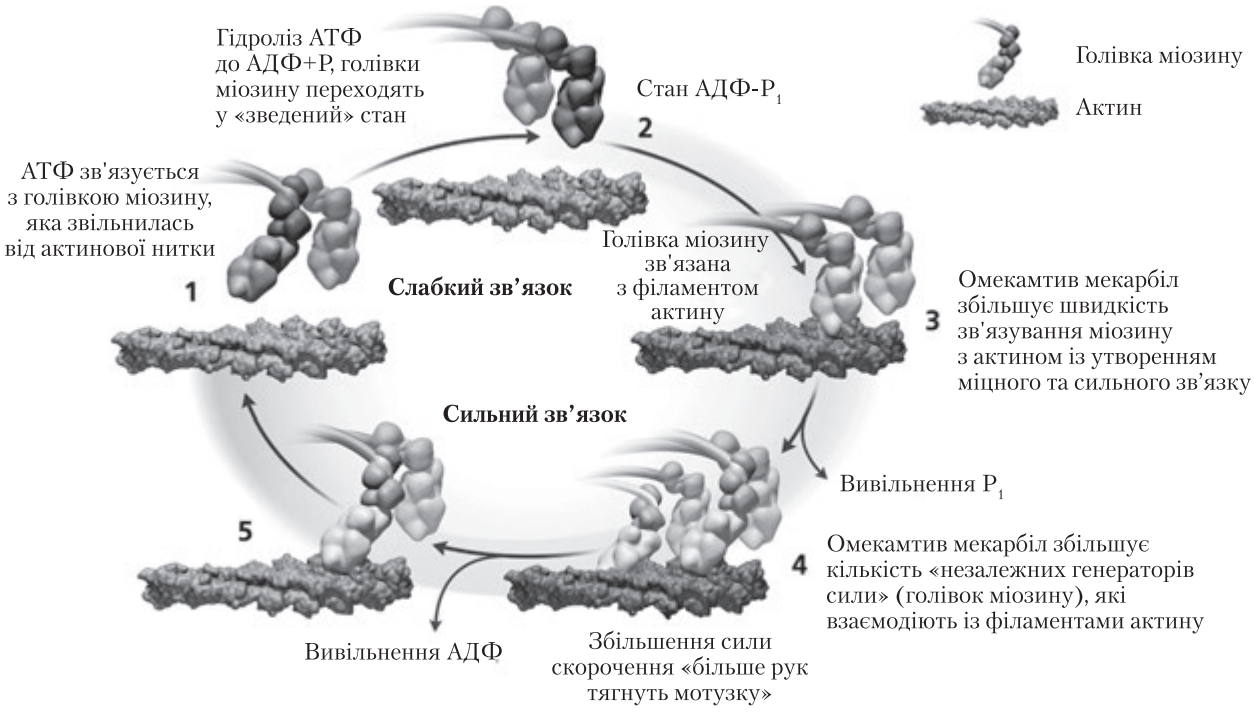


Рис. 2. Механізм дії омекамтиву мекарбілу [3]

Згодом саме вони призводять до виникнення клінічних виявів СН та летального наслідку [5, 15].

Упродовж кількох десятиліть зусилля багатьох учених були спрямовані на пошук препаратів, які здатні поліпшити систолічну функцію серця, послабити нейрогормональний вплив, сприяти зворотному ремоделюванню, знизити виразність клінічної симптоматики, запобігти розвитку серцево-судинних подій, зменшити ризик госпіталізації та смерті [5, 15]. Спочатку великі надії покладали на івабрадин, потім — на сакубітрил, нещодавно сенсацією став дапагліфлозин, нині в центрі уваги омекамтиву мекарбіл, раніше відомий як СК-1827452. Омекамтиву мекарбіл є першим представником нового класу препаратів — селективних активаторів кардіального міозину, який здатний збільшувати скоротливу здатність міокарда без збільшення внутрішньоклітинної концентрації кальцію та зростання споживання кисню [3, 5, 15]. Установлено, що омекамтиву мекарбіл безпосередньо впливає на кардіоміозин, моторний білок цитоскелета кардіоміоцитів, завдяки чому хімічна енергія перетворюється на механічну і здійснюється скорочення міокарда (див. рис. 2).

Доведено здатність омекамтиву мекарбілу зв'язуватися лише з голівками молекул серцевого міозину без істотного впливу на міозин гладеньких або скелетних м'язів [7]. Омекамтиву мекарбіл стабілізує передкрокову (pre-powerstroke) конформацію міозину, надаючи можливість більшій кількості його голівок взяти участь у робочому кроці (powerstroke) під час систоли [15]. Відповідно, зростає загальна кількість голівок міозину, зв'язаних з актиновими нитками, та підвищується сила скорочення серцевого м'яза [3, 9].

Саме цей механізм вважають основоположним у розумінні дії омекамтиву мекарбілу, який дає йому змогу подовжити загальну тривалість систоли, збільшити швидкість трансформації міозину в активний стан і сприє сильнішому скороченню серця [3, 9]. Деякі вчені, пояснюючи особливості дії цього засобу, порівнюють зростання кількості голівок міозину під впливом омекамтиву мекарбілу зі збільшенням кількості «рук, які тягнуть мотузку» (див. рис. 2) [3, 15].

Ключові результати клінічних досліджень омекамтиву мекарбілу

Протягом останнього десятиріччя проведено декілька РКД, в яких вивчали ефективність та безпечність омекамтиву мекарбілу при СН, основними з них є ATOMIC-AHF, COSMIC-HF та GALACTIC-HF.

ATOMIC-AHF

Перше масштабне (n = 613) дослідження омекамтиву мекарбілу II фази при гострій СН (Acute Treatment with Omecamtiv Mecarbil to Increase Contractility in Acute Heart Failure (ATOMIC-AHF)) [17] згодом назвали «обережним оптимізмом щодо інотропної підтримки при

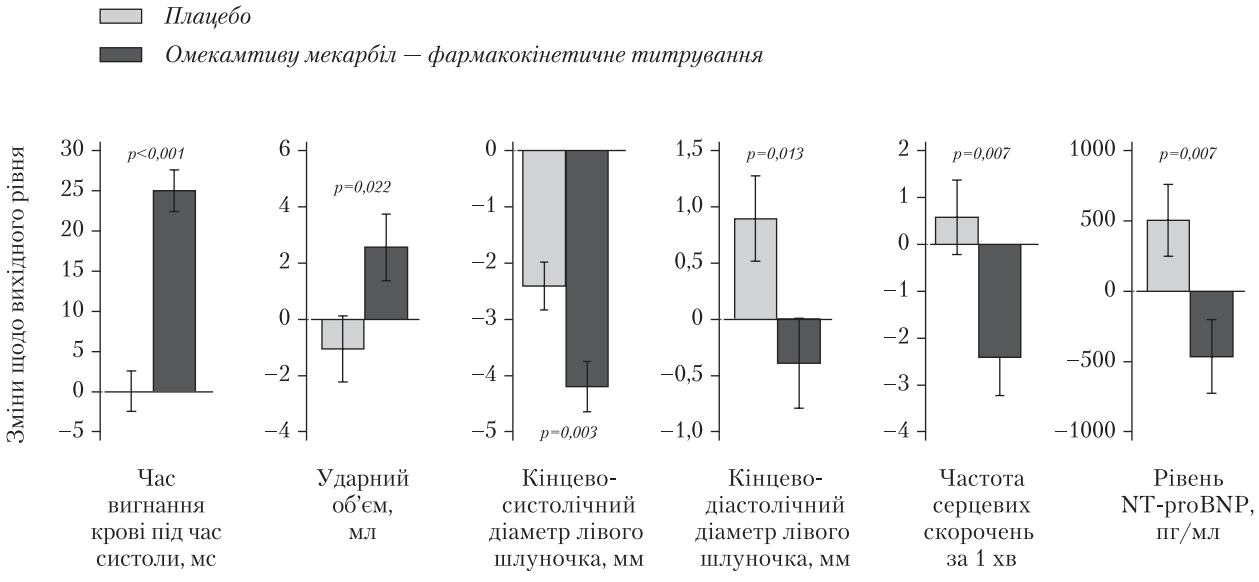


Рис. 3. Ключові результати дослідження COSMIC-HF [6]

гострій СН» [10, 14]. Таку стриману оцінку дослідження отримало після публікації одержаних результатів. Порівняно з плацебо внутрішньовенна інфузія омекамтиву мекарбілу протягом 48 год хворим з гострою СН з ФВ ЛШ < 40 %, підвищеним вмістом натрійуретичних пептидів та задишкою в спокої сприяла зменшенню останньої [14, 15, 17]. Однак такий ефект спостерігали лише в групі пацієнтів, які отримували найбільшу дозу препарату для підтримання цільової сироваткової концентрації препарату на рівні 310 нг/мл, тоді як введення менших доз омекамтиву мекарбілу, що сприяли досягненню цільового рівня 115 та 230 нг/мл, не супроводжувалося зменшенням задишки. Автори дослідження відзначили тенденцію до зменшення ризику погіршення перебігу СН протягом 7 днів і розвитку суправентрикулярних та шлуночкових аритмій [15, 17].

COSMIC-HF

На відміну від ATOMIC-AHF, дизайн іншого дослідження II фази — COSMIC-HF (Chronic Oral Study of Myosin Activation to Increase Contractility in Heart Failure) передбачав призначення омекамтиву мекарбілу стабільним пацієнтам з хронічною СН і ФВ ЛШ < 40 %. Крім того, в цьому дослідженні формування підгруп хворих проводили залежно від способу дозування досліджуваного засобу: одна когорта учасників отримувала фіксовану добову дозу омекамтиву мекарбілу (25 мг двічі на добу, n = 150), в іншій підгрупі дозу препарату титрували від 25 до 50 мг двічі на добу (n = 149) за результатами фармакокінетичного дослідження [16]. Представники контрольної групи отримували плацебо. Тривалість медикаментозної терапії становила 20 тиж.

У групі фармакокінетичного титрування зафіксували статистично значущі зміни таких показників, як період вигнання у систолу (25 мс; 95 % довірчий інтервал (ДІ) 18—32 мс; p < 0,0001), ударний об'єм (3,6 мл; 95 % ДІ 0,5—6,7 мл; p = 0,0217), кінцевий систолічний діаметр ЛШ (–1,8 мм; 95 % ДІ –2,9...–0,6 мм; p = 0,0027), кінцевий діастолічний діаметр ЛШ (–1,3 мм; 95 % ДІ –2,3...+0,3 мм; p = 0,0128), частота серцевих скорочень (–3,0 за 1 хв; 95 % ДІ –5,1...–0,8; p = 0,0070) (рис. 3) [16]. Дослідники відзначили добру переносність омекамтиву мекарбілу: частота виникнення побічних дій не відрізнялася в основній та контрольній групах.

У 2020 р. опубліковано додатковий аналіз результатів дослідження COSMIC-HF. Доведено здатність омекамтиву мекарбілу підвищувати якість життя хворих з СН зі зниженою ФВ ЛШ [6]. Саме ці дані стали підґрунтям для подальшого вивчення ефективності омекамтиву мекарбілу при СН у дослідженні III фази — GALACTIC-HF, на результати якого із нетерпінням очікували кардіологи.

GALACTIC-HF

Листопад 2020 р. приніс довгоочікувані новини — в авторитетному журналі «The New England Journal of Medicine» були опубліковані результати дослідження GALACTIC-HF (Global Approach to Lowering Adverse Cardiac outcomes Through Improving Contractility in Heart Failure), в якому аналізували серцево-судинні події у пацієнтів із СН. Серед інших РКД GALACTIC-HF

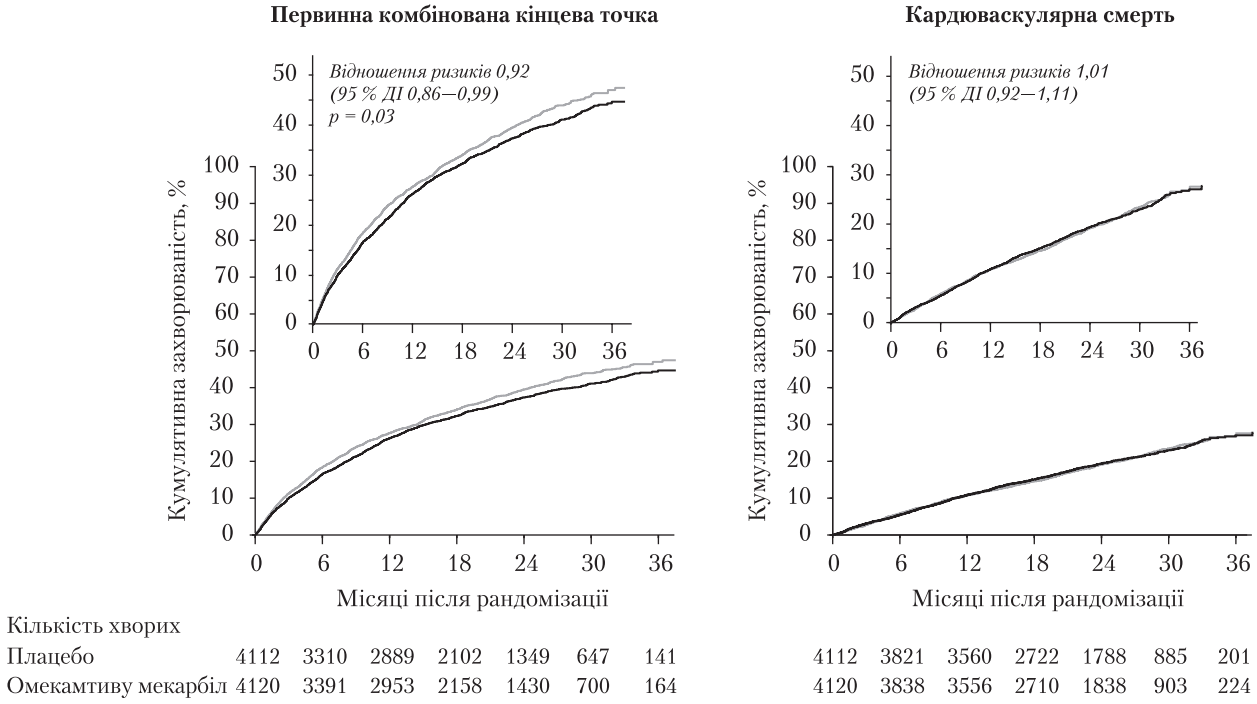


Рис. 4. Основні результати дослідження GALACTIC-HF [13]

вирізняють глобальний масштаб (у ньому взяли участь пацієнти із 35 країн (945 клінічних центрів)) та розмір сформованої остаточної когорти (n = 8256) [13]. Іншою особливістю цього подвійного сліпого плацебоконтрольованого РКД є проведення дослідження лише за участю хворих із СН зі зниженою ФВ ЛШ, II—IV функціональним класом (ФК) за класифікацією Нью-Йоркської кардіологічної асоціації (NYHA), низькою ФВ ЛШ (≤ 35 %), підвищеним рівнем натрійуретичних пептидів, які перебували протягом року на стаціонарному лікуванні через погіршення перебігу СН або зверталися по невідкладну допомогу з приводу СН до залучення в дослідження [13].

Згідно з дизайном дослідження пацієнтів рандомізували на дві групи для перорального прийому протягом року плацебо або омекамтиву мекарбілу (лікування розпочинали зі стартової дози 25 мг двічі на добу з наступним збільшенням дози до 37,5 або 50,0 мг двічі на добу залежно від результатів фармакокінетичних досліджень рівня омекамтиву мекарбілу в крові). Крім зазначених препаратів, хворі отримували стандартне лікування СН.

Як первинну комбіновану кінцеву точку було обрано час до смерті від серцево-судинних причин або виникнення першої події, пов'язаної з погіршенням перебігу СН (госпіталізація з приводу СН та/або невідкладна терапія СН), як вторинні кінцеві точки — час до смерті від серцево-судинних причин, зміну загальної кількості балів за спеціалізованим опитувальником для хворих на кардіоміопатію (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ)) та шкалою загальної оцінки симптомів (TSS), час до першої госпіталізації через погіршення перебігу СН або смерті з будь-яких причин.

Сформована когорта хворих, які взяли участь у GALACTIC-HF, мала деякі особливості: в ній переважали пацієнти похилого віку (понад 65 років), особи чоловічої статі (79 %), європеоїдного походження (88 %). Більше половини учасників страждали на СН ішемічної етіології (54 %), II та III/IV ФК за класифікацією NYHA (відповідно 53 і 47 %). Середнє значення ФВ ЛШ на момент залучення в дослідження становило 27 %, медіана вмісту N-кінцевого фрагмента натрійуретичного пептиду про-В-типу (NT-proBNP) — 1971 пг/мл. Дизайн GALACTIC-HF передбачав участь амбулаторних (n = 6172) і стаціонарних хворих (n = 2084, або 25,2 %), а також пацієнтів, яких зазвичай вилучають зі складу учасників РКД: з низьким систолічним артеріальним тиском (< 100 мм рт. ст., n = 1127), невеликою швидкістю клубочкової фільтрації (< 30 мл/(хв · 1,73 м^2), n = 528). Такий склад сформованої когорти, з одного боку, дає

змогу оцінити ефективність препарату як в амбулаторних, так і у стаціонарних хворих зі зниженою ФВ ЛШ, невеликим систолічним АТ, зниженою швидкістю клубочкової фільтрації, з іншого — зробити висновок щодо ефективності препарату у чоловіків та європеоїдів.

Протягом 21,8 міс (медіана періоду спостереження) первинної кінцевої точки досягли 37,0 % пацієнтів з групи омекамтиву мекарбілу та 39,1 % хворих, які приймали плацебо [13]. Отже, результати GALACTIC-HF демонструють, що прийом омекамтиву мекарбілу асоційований зі статистично значущим зниженням частоти досягнення первинної комбінованої кінцевої точки (відношення ризиків (ВР) 0,92; 95 % ДІ 0,86—0,99; p = 0,0252) порівняно з плацебо (рис. 4).

Від кардіоваскулярних причин померли 808 (19,6 %) пацієнтів основної групи та 798 (19,4 %) — контрольної групи, але різниця була статично незначущою (ВР 1,01; 95 % ДІ 0,92—1,11). Прийом омекамтиву мекарбілу не впливав значущо на показники опитувальника KCCQ, але сприяв статично значущому зниженню рівня NT-proBNP на 10 % порівняно з плацебо. Дослідники не зафіксували статично значущого впливу омекамтиву мекарбілу на рівень смертності від серцево-судинних причин (одна з вторинних кінцевих точок).

Особливістю дослідження GALACTIC-HF було те, що 40 % учасників мали коморбідний цукровий діабет 2 типу, з приводу якого 219 (2,7 %) пацієнтів до залучення в РКД приймали SGLT2 [13]. Раніше у низці РКД, в яких переважно застосовували дапагліфлозин, переконливо доведено здатність препаратів цієї групи поліпшувати перебіг СН зі зниженою ФВ ЛШ. На думку авторів GALACTIC-HF, факт прийому зазначених препаратів не міг суттєво вплинути на клінічні результати через абсолютно різний механізм дії SGLT2 та омекамтиву мекарбілу, тому імовірність синергізму між зазначеними препаратами мінімальна [13].

Відзначено хороший профіль переносності омекамтиву мекарбілу: частота відміни препарату через появу побічних дій в основній групі становила 9,0 %, у групі контролю — 9,3 %. Омекамтиву мекарбіл не чинив статично значущого впливу на рівень натрію та креатиніну в сироватці крові, не спричиняв розвиток значущих серцево-судинних подій, інфаркту міокарда та шлункових аритмій порівняно з плацебо (в усіх випадках $p < 0,05$).

Таким чином, GALACTIC-HF може стати своєрідним поворотним моментом у медикаментозному лікуванні СН: вперше отримані клінічні докази здатності селективного активатора серцевого міозину омекамтиву мекрабілу поліпшувати скоротливу функцію міокарда, зменшувати виразність симптомів СН та знижувати ризик серцево-судинної смерті у хворих із СН зі зниженою ФВ ЛШ [13].

Омекамтиву мекарбіл, перший представник групи активаторів серцевого міозину, сприяє утворенню міцного зв'язку між активованим міозином і актином, збільшуючи продуктивність механічної роботи, та запобігає непродуктивному відокремленню АТФ від міозину, що зменшує споживання АТФ [3, 5, 15]. Доведено здатність препарату підвищувати скоротливість міокарда, збільшувати час систолічного вигнання з ЛШ та ударний об'єм [16]. Омекамтиву мекарбіл знижує частоту досягнення комбінованої кінцевої точки (смерть від серцево-судинних причин і події, пов'язані з прогресуванням СН (госпіталізація з приводу СН та/або невідкладне лікування СН)) порівняно з плацебо [13]. Зафіксовані властивості цього інноваційного препарату дають підставу вважати його не лише одним з перспективних лікарських засобів для фармакотерапії СН, а й, можливо, ефективним засобом для медикаментозної корекції дилатаційної кардіоміопатії [4, 18], шоку [8], а також відновлення перфузії під час ішемії міокарда [12].

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження, збір та опрацювання матеріалу — Ю. Р., І. К., О. М.; написання тексту — І. К., О. М.

Список літератури

1. Кравченко И. Г., Рудык Ю. С., Меденцева Е. А. Новый подход к лечению хронической сердечной недостаточности: в центре внимания — ингибиторы SGLT2 // Український терапевтичний журнал. — 2019. — № 4. — С. 84—93.
2. Рудык Ю. С. Омекамтива меркабил: новые возможности в лечении систолической сердечной недостаточности // Серцева недостатність. — 2012. — № 3. — С. 2126.
3. Ahmad T., Miller P. E., McCullough M. et al. Why has positive inotropy failed in chronic heart failure? Lessons from prior inotrope trials // Eur. J. Heart Fail. — 2019. — Vol. 21 (9). — P. 1064—1078. doi: 10.1002/ejhf.1557.
4. Alsulami K., Marston S. Small molecules acting on myofilaments as treatments for heart and skeletal muscle diseases // Int. J. Mol. Sci. — 2020. — Vol. 21 (24). — 9599. doi: 10.3390/ijms21249599.
5. Bernier T. D., Buckley L. F. Cardiac myosin activation for the treatment of systolic heart failure // J. Cardiovasc. Pharmacol. — 2021. — Vol. 77 (1). — P. 4—10. doi: 10.1097/FJC.0000000000000929.
6. Felker G. M., Solomon S. D., McMurray JJV. et al. Effects of omecamtiv mecarbil on symptoms and health-related quality of life in patients with chronic heart failure: results from the COSMIC-HF Study // Circ. Heart Fail. — 2020. — Vol. 13 (12). — e007814. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007814.

7. Kaplinsky E., Mallarkey G. Cardiac myosin activators for heart failure therapy: focus on omecamtiv mecarbil // Drugs Context.— 2018.— Vol. 7.— 212518. doi: 10.7573/dic.212518.
8. Kislitsina O.N., Rich J.D., Wilcox J.E. et al. Shock — classification and pathophysiological principles of therapeutics // Curr. Cardiol. Rev.— 2019.— Vol. 15(2).— P. 102—113. doi: 10.2174/1573403X15666181212125024.
9. Patel P.H., Nguyen M., Rodriguez R., Surani S., Udeani G. Omecamtiv mecarbil: a novel mechanistic and therapeutic approach to chronic heart failure management // Cureus.— 2021.— Vol. 13(1).— e12419. doi: 10.7759/cureus.12419.
10. Planelles-Herrero V.J., Hartman J.J., Robert-Paganin J., Malik F.I., Houdusse A. Mechanistic and structural basis for activation of cardiac myosin force production by omecamtiv mecarbi // Nat. Commun.— 2017.— Vol. 8(1).— 190.
11. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC // Eur. J. Heart Fail.— 2016.— Vol. 18(8).— P. 891—975. doi: 10.1002/ejhf.592.
12. Stroethoff M., Behmenburg F., Meierkord S. et al. Cardioprotective properties of omecamtiv mecarbil against ischemia and reperfusion injury // J. Clin. Med.— 2019.— Vol. 8(3).— 375. doi: 10.3390/jcm8030375.
13. Teerlink J.R., Diaz R., Felker G.M. et al. GALACTIC-HF Investigators. Cardiac myosin activation with omecamtiv mecarbil in systolic heart failure // N. Engl. J. Med.— 2021.— Vol. 384(2).— P. 105—116. doi: 10.1056/NEJMoa2025797.
14. Teerlink J.R., Diaz R., Felker G.M. et al. GALACTIC-HF Investigators. Omecamtiv mecarbil in chronic heart failure with reduced ejection fraction: GALACTIC-HF baseline characteristics and comparison with contemporary clinical trials // Eur. J. Heart Fail.— 2020 Nov.— Vol. 22(11).— P. 2160—2171. doi: 10.1002/ejhf.2015.
15. Teerlink J.R., Diaz R., Felker G.M. et al. Omecamtiv mecarbil in chronic heart failure with reduced ejection fraction: rationale and design of GALACTIC-HF // JACC Heart Fail.— 2020.— Vol. 8(4).— P. 329—340. doi: 10.1016/j.jchf.2019.12.001.
16. Teerlink J.R., Felker G.M., McMurray J.J. et al. COSMIC-HF Investigators. Chronic oral study of myosin activation to increase contractility in heart failure (COSMIC-HF): a phase 2, pharmacokinetic, randomised, placebo-controlled trial // Lancet.— 2016.— Vol. 388(10062).— P. 2895—2903. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32049-9.
17. Teerlink J.R., Felker G.M., McMurray JJV. et al. ATOMIC-AHF Investigators. Acute treatment with omecamtiv mecarbil to increase contractility in acute heart failure: The ATOMIC-AHF Study // J. Am. Coll. Cardiol.— 2016.— Vol. 67(12).— P. 1444—1455. doi: 10.1016/j.jacc.2016.01.031.
18. Utter M.S., Ryba D.M., Li B.H., Wolska B.M., Solaro R.J. Omecamtiv mecarbil, a cardiac myosin activator, increases Ca2+ sensitivity in myofilaments with a dilated cardiomyopathy mutant tropomyosin E54K // J. Cardiovasc. Pharmacol.— 2015.— Vol. 66(4).— P. 347—353. doi: 10.1097/FJC.0000000000000286.

И. Г. Кравченко, Ю. С. Рудык, Е. А. Меденцева

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

Перспективы фармакотерапии сердечной недостаточности: последние новости об омекамтиве мекарбиле

В течение последних десятилетий продолжается активный научный поиск лекарственных средств, способных увеличить сократимость миокарда и улучшить течение сердечной недостаточности (СН). Возглавлял перечень претендентов на клиническое применение препарат из группы активаторов сердечного миозина — омекамтива мекарбил. Сейчас доказана способность омекамтива мекарбила связываться исключительно с головками молекул сердечного миозина без существенного влияния на миозин гладких или скелетных мышц. Омекамтива мекарбил стабилизирует предшаговую конформацию миозина, позволяя большему количеству его головок принять участие в рабочем шаге во время систолы.

Приведены результаты нескольких рандомизированных клинических исследований, в которых изучали эффективность и безопасность омекамтива мекарбила при СН, ключевыми из них являются ATOMIC-AHF, COSMIC-HF и GALACTIC-HF. В исследовании ATOMIC-AHF отмечена тенденция к снижению риска ухудшения течения острой СН в течение 7 дней, развития суправентрикулярных и желудочковых аритмий. В исследовании COSMIC-HF доказана способность омекамтива мекарбила повышать качество жизни пациентов с СН со сниженной фракцией выброса левого желудочка. Исследование GALACTIC-HF может стать поворотным моментом в медикаментозном лечении СН: впервые получены клинические доказательства способности селективного активатора сердечного миозина омекамтива мекрабила улучшать сократительную функцию миокарда, уменьшать выраженность симптомов СН и снижать риск сердечно-сосудистой смерти у больных со сниженной фракцией выброса левого желудочка.

Окончательные выводы о целесообразности назначения омекамтива мекарбила при СН делать еще рано. Результаты новых сравнительных рандомизированных клинических исследований, систематических обзоров и метаанализов, возможно, измененят стандарты лечения этой патологии.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, фармакотерапия, омекамтива мекарбил, клиническое исследование GALACTIC-HF.

I. G. Kravchenko, I. S. Rudyk, O. O. Medentseva

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

Prospects of heart failure pharmacotherapy: the latest news about omecamtiv mecarbil

Over the past decades, an active scientific research has been continuing aimed on the search for medications that can increase myocardial contractility and improve the course of heart failure (HF). omecamtiv mecarbil, a drug from the group of cardiac myosin activators, heads the list of applicants for clinical use. By today, evidences have been collected for the ability of omecamtiv mecarbil to bind exclusively to the heads of cardiac myosin molecules without significantly affecting smooth or skeletal muscle myosin. omecamtiv mecarbil stabilizes pre-step myosin conformation, enabling the greater number of its heads to participate in the working phase of systole.

The article presents the results of several randomized clinical trials that studied the efficacy and safety of omecamtiv mecarbil in heart failure: ATOMIC-AHF, COSMIC-HF and GALACTIC-HF. ATOMIC-AHF showed a tendency to reduce the risk of developing supraventricular and ventricular arrhythmias in heart failure. COSMIC-HF has proven the ability of omecamtiv mecarbil to improve the quality of life of patients with heart failure. GALACTIC-HF may be a turning point in the medical treatment of heart failure. For the first time, clinical evidence of the ability of the selective cardiac myosin activator omecamtiv mecarbil to improve myocardial contractile function, reduce the severity of symptoms of heart failure and reduce the risk of cardiovascular death in patients with the reduced left ventricular injection friction was obtained.

It is too early to draw final conclusions about the advisability of omecamtiv mecarbil administration for heart failure. The findings of new comparative randomized clinical trials, systemic reviews and meta-analyses may possibly alter the standards of treatment of this pathology.

Key words: heart failure, pharmacotherapy, omecamtiv mecarbil, GALACTIC-HF clinical trial

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

Кравченко І. Г., Рудик Ю. С., Меденцева О. О. Перспективи фармакотерапії серцевої недостатності: останні новини щодо омекамтиву мекарбілу // Український терапевтичний журнал. — 2021. — № 3. — С. 73—80. http://doi.org/10.30978/UTJ2021-3-73.

Kravchenko IG, Rudyk IS, Medentseva OO. Prospects of heart failure pharmacotherapy: the latest news about omecamtiv mecarbil [in Urkainian]. Ukrainian Therapeutic Journal. 2021;3:73-80. http://doi.org/10.30978/UTJ2021-3-73.

DOI: http://doi.org/10.30978/UTJ2021-3-81
УДК 616.12-008.3:616.1/4-07

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

Швидкість поширення пульсової хвилі та її діагностичне значення при серцево-судинних захворюваннях. Огляд літератури та результати власних спостережень

Н. А. Золотарьова,
І. І. Гуненко,
Д. Г. Парасківа

Одеський національний медичний університет

Протягом останнього десятиліття у зв'язку з невпинним зростанням смертності від серцево-судинних захворювань науковці вивчали можливість раннього виявлення судинного ураження та шукали нові біомаркери. Відомо, що адекватна гемодинаміка визначається демпфувальними властивостями магістральних судин, тому особливий інтерес становлять їх пружньо-еластичні властивості. Важливо виявити зміни структури артерій до появи клінічних симптомів судинного захворювання. Саме таким маркером є жорсткість стінки артерій. Один з головних методів вивчення властивостей артерій — визначення швидкості поширення пульсової хвилі, яка, за даними експертів, є незалежним предиктором серцево-судинних ускладнень. Методи оцінки еластичності або жорсткості стінки артерій набувають дедалі більшої популярності, оскільки дають змогу оцінити не лише структуру, а й функцію судин. Для оцінки структурно-функціонального стану великих судин застосовують прямі методи візуалізації (ультразвукове дослідження, магнітно-резонансна томографія) та непрямі методики (контурний аналіз пульсової хвилі, плетизмографія, сфігмографія тощо). У клінічній і амбулаторній практиці найбільш затребуваними є неінвазивні, доступні та легко відтворювані методики. Наведено способи визначення підвищеної локальної та регіонарної жорсткості стінки артерій за допомогою таких апаратів, як Complior, SphygmoCor, PulsePen, «ПоліСпектр СПВ», VaSera-1000 тощо. Однак є потреба в нових методах оцінки жорсткості стінки судин. Для спрощення та поліпшення визначення швидкості поширення пульсової хвилі нами запропоновано метод на основі фотоплетизмографії. Висвітлено головні переваги та недоліки, виявлені під час дослідження. Метою публікації є необхідність поінформувати лікарів про важливість дослідження жорсткості стінки артерії, найбільш поширені та затребувані в клінічній практиці способи її визначення, стани, за яких слід оцінювати судинну ригідність, існуючі обмеження, а також невирішені питання в цій галузі.

Ключові слова:
жорсткість стінки артерій, демпфувальна функція, швидкість поширення пульсової хвилі, методи визначення судинної ригідності, «судинне старіння».

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) — головна причина смертності у світі [1]. Так, за оцінками ВООЗ, летальність при цій патології становить 17,5 млн випадків на рік, із них 80 % передчасних інфарктів та інсультів можна запобігти [1]. Тому вдосконалення та пошук нових методів діагностики, а також раннього виявлення і контролю судинної патології є актуальними завданнями.

Триває вивчення ригідності судинної стінки та зміни її як м'язових, так і еластичних властивостей під дією різних чинників ризику. Відомо, що для нормального функціонування артеріальної системи важливе значення мають її провідна та демпфувальна функції [23, 28]. Провідна

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Гуненко Ірина Ігорівна
аспірант кафедри внутрішньої медицини № 4
E-mail: irishka993@ukr.net

Стаття надійшла до редакції
19 січня 2021 р.

функція залежить від ширини просвіту судини та опору потоку крові. Порушення цієї функції спостерігають при звуженні або спазмі судин. Демпфувальна функція сприяє згладжуванню осциляцій тиску, зумовлених циклічним викидом крові з лівого шлуночка, внаслідок чого забезпечується перетворення артеріального кровотоку, який пульсує, на безперервний. Ця здатність залежить від еластичних властивостей артеріальної стінки [3]. Демпфувальна функція артеріальної системи знижується при зменшенні еластичності стінки артерії, тобто збільшенні її жорсткості. Саме жорсткість стінки артерії, на думку багатьох зарубіжних авторів [27, 33], є інтегральним показником ризику розвитку ССЗ. Ремоделювання судинної стінки, що призводить до підвищення її жорсткості, пов'язане як з віком, так і зі спадковими та іншими відомими чинниками ризику розвитку серцево-судинної патології (артеріальна гіпертензія, тютюнопалiння, гіперхолестеринемія, порушення вуглеводного обміну тощо) [30, 33]. Жорсткість артеріальної стінки розглядають як ключовий параметр у концепції раннього «судинного старіння» (Early Vascular Aging (EVA) синдром), запропонованій P. Nilsson [9, 29]. «Судинне старіння» — найважливіший чинник ризику, який нині викликає особливий інтерес при вивченні еластичних властивостей артерій. Згідно з літературними даними, дисфункція ендотелію і підвищення жорсткості стінки судин відіграють одну з провідних ролей у розвитку EVA-синдрому [9, 21]. Вважають, що головним пусковим чинником є саме дисфункція ендотелію, в результаті якої підвищується судинний тонус з подальшим розвитком артеріальної гіпертензії [2]. Тривале існування дисфункції ендотелію призводить до потовщення медії артерій, що спричиняє порушення еластичних властивостей судин, а отже, формування жорсткості, а також до артеріосклерозу з подальшим порушенням демпфувальної функції [35].

Одним з головних методів, за допомогою яких вивчають властивості артерій, є швидкість поширення пульсової хвилі (ШППХ). Експерти зазначають, що підвищення цього показника є не лише незалежним предиктором серцево-судинних ускладнень, а й найнадійнішим їх прогностичним маркером [27, 33]. Аналіз пульсової хвилі надає інформацію про артеріальну ригідність і розтягування, яка надзвичайно важлива при вивченні процесів старіння, судинних порушень та препаратів, здатних впливати на судинну стінку.

Методи визначення ШППХ ґрунтуються на тому, що скорочення міокарда лівого шлуночка і викид крові у висхідну аорту розширюють її та генерують пульсову хвилю, яка поширюється по судинному дереву з певною швидкістю [4]. ШППХ характеризує пружно-еластичні властивості судинної стінки, залежить від її розтягнутості та співвідношення товщини стінки і радіуса судини [17]. Для визначення ШППХ одночасно реєструють дві сфігмограми: один датчик установлюють над проксимальним, а інший — над дистальним відділом судини. Оскільки для поширення хвилі вздовж ділянки судини між датчиками необхідний час, його розраховують за запізненням хвилі на дистальній ділянці судини щодо хвилі на проксимальній ділянці. Визначивши відстань між двома датчиками, можна розрахувати ШППХ. Що вища швидкість пульсової хвилі, то більша ригідність стінки артерії. Величина цього показника значною мірою залежить від співвідношення товщини стінки судини і радіуса судини та еластичності його стінки. Що розтягнутіша судина, то повільніше поширюється і швидше слабшає пульсова хвиля і навпаки, що ригідніша і товстіша судина та менше її радіус, то вище ШППХ. У нормі ШППХ в аорті становить 4—6 м/с, у менш еластичних артеріях м'язового типу (зокрема променевій) — 8—12 м/с [4].

Золотим стандартом оцінки ригідності аорти вважають ШППХ між сонною та стегновою артеріями [4]. Швидкість пульсової хвилі є динамічною величиною і не може бути постійною в однієї і тої самої людини. Вона може змінюватися залежно від морфологічної будови судини (зокрема у разі м'язового та еластичного типу), ступеня звуження просвіту судини, віку, порушення ліпідного і вуглеводного обміну, артеріальної гіпертензії, частоти серцевих скорочень та інших чинників [7, 17]. Відомо, що на жорсткість стінки артерій значною мірою впливає вік. Установлено прямо пропорційний зв'язок між цими показниками. Так, за даними, отриманими в різний час [7, 17, 19, 26], швидкість пульсової хвилі в однакових вікових діапазонах має схоже значення: у 20—44 роки ШППХ по артеріях еластичного типу становить 6,6—8,0 м/с, по артеріях м'язового типу — 6,8—7,4 м/с, у 45—70 років — відповідно 8,5—9,7 і 7,4—9,3 м/с.

Жорсткість артеріальної системи відносять до найскладніших властивостей, які визначають. Усі методи вивчення ригідності артерій можна розподілити на дві великі групи: котрі оцінюють регіонарну або локальну жорсткість та інтегральну (системну) жорсткість стінки артерії [11]. Для оцінки регіонарної жорсткості використовують або визначення ШППХ будь-якою з ділянок артеріальної системи, або вивчають зміни структури стінки артерій та їх просвіту в систолу і діастолу, що є наслідком зниження пружньо-еластичних властивостей, за допомогою методів візуалізації

судин (ультразвукові, ангіографічні, магнітно-резонансна томографія) [11, 12].

У клінічній практиці жорсткість стінки артерій визначають за допомогою допплерографії та ехокардіографії, які відображають швидкість кровотоку, товщину і просвіт судин, характеризують серцевий викид [32]. Однак ці методи досліджують артерії лише на невеликій ділянці. Крім того, устаткування, котре використовують для цього, занадто дороге [31].

Одним з найпростіших неінвазивних методів визначення ШППХ є механокардіографічний, який ґрунтується на вивченні коливань артеріальної стінки, зумовлених викидом ударного об'єму крові в артеріальне русло [15]. Розрізняють сфігмограми центрального і периферичного пульсу. Останніми роками для реєстрації сфігмограми використовують п'єзоелектричні датчики. Це дає змогу не лише досить точно відтворити криву пульсу, а й виміряти ШППХ. Сфігмограма має певні розпізнавальні точки і при синхронному записі з електрокардіограмою та фонокардіограмою дає змогу аналізувати фази серцевого циклу окремо для правого і лівого шлуночків. Зазвичай одночасно накладають 2 п'єзодатчики і більше або роблять синхронний запис з електрокардіограмою і фонокардіограмою. У першому випадку метою дослідження є визначення ШППХ по судинах еластичного і м'язового типу (датчики накладають над ділянкою сонної, стегнової і променевої артерій). Для отримання кривих, оптимально придатних для розшифровки, датчики слід розташовувати на передньошийній борозні на рівні верхнього краю щитоподібного хряща (сонна артерія), на середині пупартової зв'язки (стегнова артерія) і в зоні максимальної пульсації променевої артерії [34]. Записується сфігмограма при швидкості руху стрічкопосувного механізму 50—100 мм/с, причому криві, отримані з головних і периферичних судин, неоднакові. Найскладнішу структуру має крива сонної артерії. Вона починається маленькою хвилею (передсистолічна хвиля), за якою йде крутий підйом (анакрота), котрий відповідає періоду швидкого вигнання крові з лівого шлуночка в аорту (запізнювання між відкриттям клапанів аорти і появою пульсу на сонній артерії становить близько 0,02 с), на деяких кривих спостерігають також дрібні осциляції, потім крива різко знижується (дикротична хвиля). Ця частина відбиває період повільного надходження крові в судинне русло. У кінці цієї частини кривої, котра відповідає закінченню систоли, реєструють виїмку (інцизуру), яка відповідає кінцю фази вигнання. У ній можна виміряти короткий підйом, спричинений закриттям півмісяцевих клапанів аорти, що відповідає вирівнюванню тиску в аорті й шлуночку (за Н. Н. Савицьким) [15]. Цей підйом чітко збігається з II тоном синхронно записаної фонокардіограми. Потім крива поступово знижується у вигляді пологого спуску, на якому в більшості випадків видно невелике підвищення. Ця частина кривої відображує період діастоли серцевої діяльності. Морфологія кривої периферичного пульсу менш складна. У ній розрізняють два коліна: висхідне — анакрота (зумовлене раптовим підйомом тиску в досліджуваній артерії) з додатковою дикротичною хвилею і низхідною. Синхронний запис сфігмограм із сонної, стегнової і променевої артерій з урахуванням довжини судин дає змогу визначити ШППХ за допомогою комп'ютерної програми або вручну. Дані розраховують у 5—10 комплексах і розраховують середню величину (в см/с). Величина співвідношення ШППХ по судинах м'язового типу і ШППХ по судинах еластичного типу у здорових осіб становить 1,1—1,3 [15, 16, 34].

З огляду на великий науковий інтерес щодо ШППХ за кордоном створено апарати для її дослідження. ШППХ між сонною і стегновою артеріями визначали переважно на апараті Complior (Artech Medical, Франція). Цим приладом пульсові хвилі реєструють одночасно в двох точках артеріального дерева за допомогою п'єзоелектричних датчиків [5, 10, 18, 20]. Апарат дає змогу досліджувати жорсткість стінки аорти (сонна і стегнова артерії), артерій верхніх (сонна та плечова артерії) і нижніх (стегнова артерія та задня артерія стопи) кінцівок.

За допомогою приладу SphygmoCor (AtCor Medical, Австралія) пульсові хвилі реєструють послідовно високоточним апланаційним тонометром, який накладають на проксимальну (сонну), а потім — на дистальну (стегнову) артерію, при цьому одночасно реєструють електрокардіограму. Сонно-стегнову ШППХ розраховують з використанням часу проходження хвилі між точками реєстрації. Для цього визначають час між зубцем R на електрокардіограмі та виникненням пульсації [22, 24].

У приладі PulsePen (Diatecne, Італія) для реєстрації пульсової хвилі також використовують апланаційний тонометр. Прилад визначає центральний тиск в аорті та форму хвилі в артеріях (каротидній, феморальній, брахіальній, радіальній тощо). Прилад має вигляд апланаційного датчика розміром з кулькову ручку з мініатюрним блоком електрокардіографа, який підключають до персонального комп'ютера. ШППХ визначають послідовною реєстрацією пульсової хвилі на каротидній і феморальній ділянках з прив'язкою пульсових хвиль до зубця R на електрокардіограмі.

Апарат Pulse Trace PWV (Micro Medical, Велика Британія) визначає ШППХ в аорті шляхом реєстрації допплерівським датчиком послідовних пульсових хвиль у сонній та стегновій артеріях, які зіставляють з R-зубцем на електрокардіограмі. Метод є простим. Його рекомендують для епідеміологічних досліджень.

В апараті «ПоліСпектр СПВ» («НейроСофт», Росія) для реєстрації пульсової хвилі на сонній і променевій артеріях використано п'єзоелектричні датчики, а для стегнової артерії — об'ємну сфігмографію. Крім того, для визначення початку хвилі тиску застосовано прив'язку до електрокардіографічного сигналу. За запізненням контуру хвилі стегнової артерії щодо контуру сонної артерії визначають час поширення пульсової хвилі. Апарат дає змогу визначити ШППХ в аорті та отримати нормативні показники для різних вікових груп [8].

В Японії запропоновано простий метод об'ємної сфігмографії для визначення ШППХ на ділянці від плечової артерії до гомілки, реалізований у приладах VaSera-1000 (Fukuda Denshi, Японія) і Colin VP-1000 (Omron Healthcare, Японія). Це найбільш інформативна та достовірна ділянка, яку використовують для оцінки жорсткості судин артеріальної системи. Метод дає змогу визначити не лише ШППХ на цьому сегменті, а й індекс аугментації на плечових і сонних артеріях. Визначення цим методом гомілково-плечового індексу має важливе значення для діагностики атеросклеротичного ураження артерій нижніх кінцівок. Метод реєстрації ШППХ на ділянці «плече — гомілка» доступніший для проведення скринінгових досліджень [6, 13, 14].

Усі зазначені прилади мають високу вартість і складні в експлуатації. Аналогічних вітчизняних розробок немає.

Для пошуку нового методу, а також спрощення та поліпшення вивчення ШППХ ми вивчили фотоплетизмографічний метод. Оцінювали ШППХ на сегментах «аорта — кисть», «аорта — стопа» і проводили контурний аналіз фотоплетизмографічних (ФП) кривих на апараті Mindrey IPM-9800 (Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co., Ltd., Китай). Одночасно здійснювали запис електрокардіограми і двох ФП-кривих. Початок комплексу QRS на електрокардіограмі відповідав проксимальній точці (початок пульсової хвилі на аорті). ФП-криві відображували пульсову хвилю на вказівному пальці правої кисті та великому пальці правої стопи, що відповідало дистальним точкам. Розраховували ШППХ за стандартною формулою:

$$ШППХ = L\ (м) : t\ (с),$$

де L — довжина між двома досліджуваними точками; t — час запізнення.

Для оцінки інформативності методу і порівняння його даних з нормативними обстежено 20 умовно здорових студентів Одеського національного медичного університету. Їх середній вік становив (24,0 ± 1,4) року, середній систолічний тиск — (124,00 ± 5,76) мм рт. ст., діастолічний — (81,50 ± 4,89) мм рт. ст. Середня аорто-кистьова ШППХ — (2,91 ± 0,25) м/с, аорто-стопна — (3,90 ± 0,49) м/с.

З огляду на те, що проведено достатню кількість досліджень [7, 17, 19, 26] нормативних показників ШППХ у здорових осіб, які не мають перевищувати 10 м/с, отримані нами дані свідчили про менші значення ШППХ порівняно з нормативними. На нашу думку, це пов'язано з впливом на показники периферійного мікроциркуляторного судинного русла. У зв'язку з цим даний метод не придатний для загальноприйнятої оцінки ШППХ і потребує подальшого вивчення, зокрема порівняння з класичними реперними механічними методами діагностики.

Ми розглянули не всі методи і способи оцінки еластичних властивостей магістральних артерій, а лише найчастіше використовуваних у клінічній практиці. На нашу думку, найприйнятнішою є методика комп'ютерного аналізу за допомогою апарата SphygmoCor, який у результаті генералізованої функції перетворення дає змогу не лише визначити ШППХ і рівень центрального тиску, а й низку додаткових показників: тиск у точці раннього систолічного піку, зумовлений серцевим викидом та демпфувальною функцією аорти, тиск у точці вершини відбитої хвилі, який характеризує її величину та ступінь аугментації, тиск аугментації, кінцевий систолічний тиск, котрий відповідає тиску на початку діастоли, низку індексів, тривалість систоли та діастоли, показники ампліфікації, які дають змогу детальніше схарактеризувати стан центральної гемодинаміки у пацієнта. Крім того, існує можливість порівняти отримані під час дослідження пацієнта показники гемодинаміки з еталонними показниками гемодинаміки здорових осіб, які зберігаються в базі даних приладу.

Таким чином, ШППХ дає змогу проводити легке, неінвазивне вимірювання і аналіз серцево-судинного статусу. Інформація, отримана в результаті дослідження, надає цінні відомості про еластичність стінки артерій, ригідність, судинні зміни, які є потужними детермінантами серцево-судинних подій. Визначення жорсткості стінки артерій в Україні проводять дуже рідко. З огляду на те, що цей вид дослідження для оцінки ремоделювання судинної стінки рекомендовано Європейським товариством кардіологів

та Європейським товариством з артеріальної гіпертензії (ESC/ESH) [25] ще в 2007 р., потрібно ширше впроваджувати метод у практику лікарів-кардіологів і терапевтів.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження — Н. З.; збір матеріалу, написання тексту — І. Г.; опрацювання матеріалу — Н. З., І. Г., Д. П.; редагування — Н. З., Д. П.

Список літератури

1. Адзерихо И. Э. Артериальная гипертензия: упруго-эластические свойства крупных артериальных сосудов и эффективность антигипертензивной терапии: монография // Медицинские новости. — 2010. — № 10. — С. 24—30.
2. Васюк Ю. А., Иванова С. В., Школьник Е. Л. и др. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике: Уч. пособие // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2016. — № 2. — С. 4—19.
3. Ливенцева М. М., Черняк С. В., Нечесова Т. А. Характеристика свойств сосудистой стенки при артериальной гипертензии и коррекция выявленных нарушений с помощью препарата «Экватор» // Медицинские новости. — 2015. — № 8. — С. 45.
4. Лопатин Ю. М., Илюхин О. В., Илюхина М. В. и др. Эластичность артерий и скорость пульсовой волны у больных с хронической сердечной недостаточностью различной этиологии // Сердечная недостаточность. — 2004. — Т. 4, № 5. — С. 130—131.
5. Милягин В. А., Милягина И. В., Грекова М. В. и др. Новый автоматизированный метод определения скорости распространения пульсовой волны // Функциональная диагностика. — 2004. — № 1. — Р. 33—39.
6. Минкин Р. Б. Болезни сердечно-сосудистой системы. — Санкт-Петербург: Акация, 1994. — 271 с.
7. Назарова О. А., Масленникова О. М., Фомин Ф. Ю. Оценка эластических свойств сосудов в клинике внутренних болезней. — Иваново, 2007. — 96 с.
8. Назарова О. А., Назарова А. В. Поражение сосудов при артериальной гипертензии: монография // Вестн. Ивановской медицинской академии. — 2012. — Т. 17, № 2. — С. 60—66.
9. Недогода С. В., Лопатин Ю. М., Чаляби Т. А. и др. Изменение скорости распространения пульсовой волны при артериальной гипертензии // Южно-Рос. мед. журн. — 2002. — № 3. — С. 39—43.
10. Никитин Ю. П., Лапицкая И. В. Артериальная жесткость: показатели, методы определения и методологические трудности // Кардиол. — 2005. — № 11. — С. 113—120.
11. Орлова Я. А., Агеев Ф. Т. Жесткость артерий как интегральный показатель сердечно-сосудистого риска: физиология, методы оценки и медикаментозной коррекции // Сердце. — 2006. — Т. 5, № 2. — С. 65—69.
12. Орлова Я. А., Кулев Б. Д., Рогоза А. Н. и др. Влияние комбинированной терапии ингибитором АПФ эналаприлом и тиазидоподобным диуретиком хлорталидоном на функциональное состояние магистральных артерий у амбулаторных больных с артериальной гипертонией. Артериальная гипертензия. — 2004. — Т.10, № 4. — С. 202—205.
13. Рогоза А. Н., Балахонова Т. В., Чихладзе Н. М. и др. Современные методы оценки состояния сосудов у больных артериальной гипертонией. — Москва: Атмосфера. — 2008. — 72 с.
14. Савицкий Н. Н. Биофизические основы кровообращения и клинические методы изучения гемодинамики. — 3-е изд., испр. и доп. — Л.: Медицина, Ленингр. отд-ние, 1974. — 311 с.
15. Усанов Д. А., Скрипаль А. В., Вагарин А. Ю., Рытик А. П. Методы и аппаратура для диагностики состояния сердечно-сосудистой системы по характеристикам пульсовой волны. — Саратов: Изд-во Саратов. ун-та, 2009. — 96 с.
16. Фофанов П. Н. Учебное пособие по механокардиографии. — Л.: ВМедА им. С. М. Кирова, 1977. — 111 с.
17. Amar J., Ruidavets J. B., Chamontin B. et al. Arterial stiffness and cardiovascular risk factors in a population-based study // J. Hypertens. — 2001. — Vol. 19,N 3. — P. 381—387.
18. Asmar R., Benetos A., London G. et al. Aortic distensibility in normotensive, untreated and treated hypertensive patients. Blood Pressure — 1995. — Vol. 4. — P. 48—54.
19. Asmar R., Benetos A., Topouchian J. et al. Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement. Validation and clinical application studies // Hypertension. — 1995. — Vol. 26, N 3. — P. 485—490.
20. Basal N. O. et al. Locally modulates human iliac artery function in vivo // Hypertension. — 2005. — Vol. 46, N 1. — P. 227—231.
21. Blacher J., Guerin A. P., Verbeke F. H. et al. Impact of aortic stiffness on on survival in end-stage renal disease // Circulation. — 1999. — Vol. 99, N 18. — P. 2434—2439.
22. Boutouyne P., Laurent S., Girerd X. et al. Common carotid artery stiffness and patterns of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients // Hypertension. — 1995. — Vol. 25 (4 Pt 1). — P. 651—656.
23. Boutouyrie P. New techniques for assessing arterial stiffness // Diabetes Metab. — 2008. — Vol. 34, suppl. 1. — P. 21—26.
24. ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // J. Hypertension. — 2013. — Vol. 31. — P. 1281—1357.
25. Hallok P. Arterial elasticity in man // Arch. Inter. Med. — 1934. — Vol. 54. — P. 770—798.
26. Laurent S., Cockcroft J., van Bortel L. et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications // Eur. Heart J. — 2006. — Vol. 27. — P. 2588—2605.
27. London G. M. Cardiovascular disease in chronic renal failure: pathophysiologic aspects // Semin. Dial. — 2003. — Vol. 16, N 2. — P. 85—94.
28. Nilsson H. M., Boutouyrie P., Laurent S. Vascular aging: A tale of EVA and ADAM in cardiovascular risk assessment and prevention // Hypertension. — 2009. — Vol. 54, N 1. — P. 3—10.
29. Nilsson P. M., Lurbe E., Laurent S. The early life origins of vascular ageing and cardiovascular risk: the EVA syndrome [review] // Journal of Hypertension. — 2008. — Vol. 26. — P. 1049—1057.
30. Oliver J. J., Webb D. J. Noninvasive assessment of arterial stiffness and risk of atherosclerotic events. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. — 2003. — Vol. 23. — P. 554.
31. Safar M. E., Laurent S. et al. Systolic hypertension in patients with arteriosclerosis obliterans of the lower limbs / Angiology. — 1987. — Vol. 38. — P. 287—285.
32. Safar M. E., O'Rourke M. F. Handbook of Hypertension. — Elsevier, 2006. — P. 598.
33. Van Bortel L. M., Laurent S., Boutouyrie P. et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity // Journal of Hypertension. — 2012. — Vol. 30, suppl. 3. — P. 445—448.
34. Vlachopoulos C., Aznaouridis K., Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness. A systematic review and meta-analysis // J. Am. Coll. Cardiol. — 2010. — Vol. 55 (13). — P. 1318—1327.
35. WHO Global Health Workforce Statistics [online database]. Health workforce. 2018 Geneva: World Health Organization http://who.int/hrh/statistics/hwfstats/en/.

Н. А. Золотарёва, И. И. Гуненко, Д. Г. Параскива

Одесский национальный медицинский университет

Скорость распространения пульсовой волны и ее диагностическое значение при сердечно-сосудистых заболеваниях. Обзор литературы и результаты собственных наблюдений

В течение последнего десятилетия в связи с непрерывным ростом смертности от сердечно-сосудистых заболеваний ученые изучали возможность раннего выявления поражения сосудов и искали новые биомаркеры. Известно, что адекватная гемодинамика определяется демпфирующими свойствами магистральных сосудов, поэтому особый интерес представляют их упруго-эластичные свойства. Важно выявить изменения структуры артерий до появления клинических симптомов сосудистого заболевания. Именно таким маркером является жесткость стенки артерий. Один из главных методов изучения свойств артерий — определение скорости распространения пульсовой волны, которая, по данным экспертов, является независимым предиктором сердечно-сосудистых осложнений. Методы оценки эластичности или жесткости стенки артерий приобретают все большую популярность, поскольку позволяют оценить не только структуру, а и функцию сосудов. Для оценки структурно-функционального состояния крупных сосудов применяют прямые методы визуализации (ультразвуковое исследование, магнитно-резонансная томография) и косвенные методики (контурный анализ пульсовой волны, плетизмография, сфигмография и т. д.). В клинической и амбулаторной практике наиболее востребованными являются неинвазивные, доступные и легко воспроизводимые методики. Приведены способы определения повышенной локальной и регионарной жесткости стенки артерий с помощью таких аппаратов, как Complior, SphygmoCor, PulsePen, «ПолиСпектр СПВ», VaSera-1000 и др. Однако есть потребность в новых методах оценки жесткости стенки сосудов. Для упрощения и улучшения определения скорости распространения пульсовой волны нами предложен метод на основе фотоплетизмографии. Освещены главные преимущества и недостатки, выявленные в ходе исследования. Целью публикации является необходимость проинформировать врачей о важности исследования жесткости стенки артерии, наиболее распространенных и востребованных в клинической практике способах ее определения, состояниях, при которых следует оценивать сосудистую ригидность, существующие ограничения, а также нерешенные вопросы в этой области.

Ключевые слова: жесткость стенки артерий, демпфирующая функция, скорость распространения пульсовой волны, методы определения сосудистой ригидности, «сосудистое старение».

N. A. Zolotaryova, I. I. Gunenko, D. G. Paraskiva

Odesa National Medical University

Pulse wave velocity and its diagnostic value in cardiovascular diseases. Literature review and results of own observations

Over the past decade, in connection with the continuous increase of mortality from cardiovascular diseases, attention of scientists was tied down to the early reveal of vascular lesions and search for new biomarkers. Generally known, that an adequate hemodynamics is determined by damping properties of the great vessels, therefore their viscoelasticity properties are of particular interest. It is important to identify the changes in the arteries' structure prior to onset of clinical symptoms of vascular disease. The measurement of pulse wave velocity (PWV) is one of main investigational methods for arteries' properties; based on experts' data it serves as an independent predictor of cardiovascular complications. The methods of estimation of elasticity or stiffness of arteries wall acquire all greater popularity, so as they allow to estimate not only structure but function of vessels. For the estimation of the structural-functional state of major vessels, direct visualizing (USI, MRT) and indirect technique (contour analysis of pulse wave, plethysmography, sphygmography etc.) are used. In clinical and outpatient practice, the most popular are non-invasive, affordable and easily reproducible techniques. The authors presented methods for determining the increased local and regional stiffness of the arterial wall using such devices as Complior, SphygmoCor, PulsePen, PolySpectr SPV, VaSera-1000 and other. However, a demand exists today for novel methods for estimation of vascular stiffness. To simplify and improve the determination of the pulse wave velocity, the authors have proposed a method based on photoplethysmography and elucidated the main advantages and shortcomings, reveled during investigation. The aim of this publication was to inform the physicians about the importance of researches of arterial wall stiffness, the most widespread and demanded in clinical practice methods of its determination, about conditions, where vascular stiffness should be assessed, the existing limitations, as well as issues, still unsolved in this area.

Key words: arterial wall stiffness, damping function, pulse wave velocity, methods for determining of vascular stiffness, «vascular aging».

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Золотарьова Н. А., Гуненко І. І., Парасківа Д. Г. Швидкість поширення пульсової хвилі та її діагностичне значення при серцево-судинних захворюваннях. Огляд літератури та результати власних спостережень // Український терапевтичний журнал. — 2021. — № 3. — С. 81—86. http://doi.org/10.30978/UTJ2021-3-81.
- Zolotaryova NA, Gunenko II, Paraskiva DG. Pulse wave velocity and its diagnostic value in cardiovascular diseases. Literature review and results of own observations [in Urkainian]. Ukrainian Therapeutic Journal. 2021;3:81-86. http://doi.org/10.30978/UTJ2021-3-81.

Науково-практична конференція з міжнародною участю

ПОЛІМОРБІДНА ПАТОЛОГІЯ ОРГАНІВ ТРАВЛЕННЯ У ПРАКТИЦІ СІМЕЙНОГО ЛІКАРЯ

(4—5 листопада 2021 року, Дніпро)

НАУКОВА ПРОГРАМА

- Особливості ведення хворих з поліморбідною патологією в умовах Covid-19
- Особливості клінічних виявів поліморбідної патології
- Особливості діагностики і лікування поліморбідної патології
- Поліморбідна патологія в дитячій гастроентерології
- Профілактика, діагностика та лікування (зокрема хірургічне) захворювань органів травлення
- Гастроентерологічні ускладнення перебігу інфекції Covid-19

Конференція працюватиме в режимі офлайн (безпосередньо в залі проводитимуться пленарні і секційні засідання, сателітні симпозіуми), а також в режимі онлайн (про правила реєстрації учасників буде повідомлено пізніше).

Заплановано участь провідних вчених України та світу.

Конференцію внесено до «Реєстру конгресів, з'їздів, симпозіумів, науково-практичних конференцій, які проводитимуться в Україні у 2021 році», № 377.

Участь у конференції безкоштовна.

Після закінчення роботи конференції учасники отримають сертифікати (10 балів) відповідно до наказу МОЗ України від 22.02.2019 № 446 (зі змінами 19.01.2021 № 74), які враховуються при атестації лікарів.

Місце проведення: *м. Дніпро, Діловий центр «Менора», вул. Шолом-Алейхема, 4/26.*

Конференція буде проходити з дотриманням низки належних карантинних вимог, які регламентовані постановами Кабінету Міністрів України та наказами МОЗ України.

Науковий керівник заходу

Головний спеціаліст НАМН України з гастроентерології та дієтології,
директор ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»
д. мед. н., проф. **Ю. М. Степанов**

З усіх питань звертатися в оргкомітет конференції

Заст. директора інституту з наукової роботи, к. мед. н. Володимир Ізотович Діденко
E-mail: vladdidenko23@gmail.com. Тел.: 067-560-12-28

К. мед. н. Ніна Георгіївна Гравіровська
E-mail: gastro.grav@gmail.com. Тел.: 050-134-92-54, 098-828-45-47

Умови публікації в «Українському терапевтичному журналі»

Статті публікуються українською або англійською мовою.

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

— індекс УДК; назву статті; прізвища та ініціали авторів; назву установи, де працюють автори, міста, країни (для іноземців);

— текст (стаття — до 9 с.; огляд, проблемна стаття — до 12 с.; коротка інформація — до 3 с.). Питання про публікацію в журналі великої за обсягом інформації вирішується індивідуально;

— список цитованої літератури (загальна кількість не повинна перевищувати 20, для оглядів — 50, при цьому 50 % з них мають бути менше ніж п'ятирічної давнини);

— резюме з повним заголовком статті, прізвищами та ініціалами авторів, ключовими словами (від 5 до 10 слів чи словосполучень, що розкривають зміст статті) трьома мовами: українською, російською та англійською (переклад має бути якісним і точним);

— поштову та електронну адресу, номер телефону одного з авторів для опублікування в журналі;

— фотографію першого автора (якщо авторів більше двох або один автор) або фотографії двох авторів (якщо авторів двоє). Фотографії мають бути не меншими ніж 3 × 4 см;

— заповнений бланк ліцензійних умов використання наукової статті (у попередньому номері на останній сторінці);

— номери телефонів для забезпечення оперативного зв'язку редакції з авторами.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

СПИСКИ ЛІТЕРАТУРИ складають тільки за алфавітом: спочатку праці українською та російською мовами (кирилицею), а потім латиницею. Порядок оформлення: для монографій — прізвище, ініціали, назва книжки, місце видання (місто, видавництво), рік, кількість сторінок; для статей із журналів та збірників — прізвище, ініціали, повна назва статті, стандартно скорочена назва журналу або назва збірника, рік видання, том, номер, сторінки (початкова і остання), на яких вміщено статтю. УВАГА! У зв'язку з необхідністю створення англомовного сайту як однієї з вимог входження до міжнародних наукометричних баз, вносяться зміни до оформлення списків літератури. Бібліографічні посилання кирилицею дублюють англійською мовою (назву беруть з англійського резюме) і позначають мову написання статті в дужках (Ukrainian) або (Russian). Якщо в першоджерелі немає резюме, слід зробити кваліфікований переклад (в цьому разі назва береться в квадратні дужки) або транслітерацію назви латинськими літерами. З української мови прізвища автоматично можна транслітерувати згідно зі стандартом КМУ 2010 (паспортний) в Інтернеті за посиланням http://translit.kh.ua/?passport, географічні назви згідно зі стандартом 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: vitapol3@gmail.com