№ 1 // 2023

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

Артеріальна гіпертензія у військовослужбовців

Кишкова проникність та її роль у патогенезі метаболічно-асоційованих захворювань

Фетуїн А як регулятор гомеостазу при неалкогольній жировій хворобі печінки

UKRAINIAN THERAPEUTICAL JOURNAL
FOUNDED IN 1998

УТЖ
UTJ

ВІТ-А-ПОЛ
видавнича група

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

№ 1 // 2023

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, NLM Catalog, Research4Life, KOAR, Wizdom.ai, ReadCube, Semantic Scholar, LibKey

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

Матеріали публікуються в УРЖ «Джерело»

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

ПП «ІНПОЛ ЛТМ»
Київ // 2023

УКРАЇНСЬКИЙ ТЕРАПЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

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

Реєстраційне свідоцтво
КВ № 16646-5118ПР від 21.05.2010 р.
Рекомендовано Вченою радою Національного інституту терапії імені Л. Т. Малої НАМН України
Протокол № 3 від 14.03.2023 р.

Видавець
Приватне підприємство «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 «ПРО ФОРМАТ»
02166, Київ, вул. Кубанської України, 45б, оф. 16
(код ЄДРПОУ 41438677)
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
ДК № 5942 від 11.01.2018 р.

Підписано до друку 22.03.2023 р.
Ум. друк. арк. 8,6
Формат 60×84/8
Папір офсет., безкислотний ♾
Друк офсет. Замовлення № 1-23Т
Тираж 500 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

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

ЗМІСТ

CONTENTS

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ORIGINAL RESEARCH

ОГЛЯДИ

REVIEWS

ДО ВІДОМА АВТОРІВ

FOR AUTHORS

DOI http://doi.org/10.30978/UTJ2023-1-5
УДК 616.24-036.12+615-005.4]-085:616.89-008.45/47

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

Оцінка впливу етилметилгідроксипіридину сукцинату на когнітивну функцію та клініко-функціональний стан пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень та ішемічною хворобою серця

С. А. Серік,
О. М. Колеснікова,
А. Ю. Токарєва,
І. В. Антонова

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

Мета — оцінити вплив етилметилгідроксипіридину сукцинату на когнітивну функцію та клініко-функціональний стан пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ) та ішемічною хворобою серця (ІХС).

Матеріали та методи. Дослідження проведено у клініці Національного інституту терапії імені Л. Т. Малої НАМН України. Обстежено 67 амбулаторних пацієнтів, з них 27 із ХОЗЛ у поєднанні із ІХС, 22 з ізольованим ХОЗЛ, 18 з ізольованою ІХС. Середній вік пацієнтів становив (61,64 ± 9,17) року. Згідно з дизайном дослідження під час телефонного контакту через 6 міс від початку спостереження всім пацієнтам призначено прийом препарату етилметилгідроксипіридину сукцинату по 500 мг/добу протягом 3 міс. Оцінено його вплив на когнітивну функцію у хворих на ХОЗЛ та ІХС під час повторного візиту через 12 міс від початку спостереження. Усім хворим до та через 3 міс прийому препарату проведено загальноклінічне обстеження, антропометричні вимірювання з розрахунком індексу маси тіла, спірометрію. Для верифікації ступеня виразності диспное використовували п'ятибальну шкалу Medical Research Council Dyspnea Scale у модифікації Флетчера (mMRC) і модифіковану 10-бальну шкалу Борга (Borg, 1982), вплив ХОЗЛ на самопочуття та повсякденне життя хворого оцінювали за допомогою опитувальника CAT (COPD Assessment Test). Оцінювали переносність фізичного навантаження за тестом із 6-хвилинною ходьбою. Для оцінки когнітивного статусу пацієнтів використовували госпітальну шкалу тривоги і депресії HADS (The Hospital Anxiety and Depression Scale), тест на наявність генералізованого тривожного розладу GAD-7 (Generalized Anxiety Disorder), Монреальську когнітивну шкалу (Montreal Cognitive Assessment).

Результати. У хворих на ХОЗЛ, як за наявності ІХС, так і без неї, на тлі прийому етилметилгідроксипіридину сукцинату по 500 мг/добу протягом 3 міс зменшилися вияви задишки та поліпшилася переносність фізичного навантаження. У пацієнтів з ізольованою ІХС поліпшилася когнітивна функція та зменшилися вияви депресії. У хворих на ІХС як із ХОЗЛ, так і без нього, відзначено зниження тривожності.

Висновки. Етилметилгідроксипіридину сукцинат може бути рекомендований для поліпшення когнітивної функції хворим на ХОЗЛ та ІХС.

Ключові слова:
хронічне обструктивне захворювання легень, ішемічна хвороба серця, когнітивна дисфункція, етилметилгідроксипіридину сукцинат.

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Серік Сергій Андрійович

д. мед. н., ст. наук. співр., зав. відділу ішемічної хвороби серця, метаболічних і кардіопульмональних порушень

E-mail: serik123@ukr.net

http://orcid.org/0000-0001-6257-3566

Отримано • *Received*
04/01/2023

Прийнято до друку • *Accepted*
14/02/2023

Наукові дослідження останніх років ознаменувалися кардинальною зміною поглядів на хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) як на патологію лише бронхолегеневої системи. Нині ХОЗЛ розглядають як мультидисциплінарну проблему, в основі якої лежать

системне запалення і хронічна гіпоксія, спричинена анатомо-функціональною неповноцінністю бронхіального дерева та легеневої тканини [4, 6].

Найчастіше при ХОЗЛ страждає серцево-судинна система (64 %), майже у половини хворих виявляють захворювання органів травлення (48 %), опорно-рухового апарату (46 %), вияви метаболічного синдрому (47 %). Рідше ХОЗЛ спричиняє неврологічні розлади (22 %) і порушення функції органів сечостатевої системи (27 %) [8, 13].

Деякі автори припускають, що на розвиток серцево-судинної патології впливають чинники оксидантного стресу та гіпоксія, що призводить до гемодинамічного стресу при ХОЗЛ [7].

Також однією з актуальних проблем сучасної клінічної медицини є судинна патологія головного мозку. Когнітивні розлади належать до найважливіших показників тяжкості гострої та хронічної недостатності мозкового кровообігу. Актуальність проблеми когнітивних розладів зумовлена їхньою поширеністю, тенденцією до збільшення частки осіб літнього і старечого віку в популяції, зростанням вимог до когнітивної сфери людини у міру розвитку сучасного суспільства [3]. Відповідно до сучасних уявлень когнитивні порушення є одним із позалегеневих виявів ХОЗЛ. Когнітивну дисфункцію діагностують у 77 % пацієнтів з гіпоксемічною ХОЗЛ. Вона пов'язана з високою смертністю і непрацездатністю [14].

Попри те що когнітивні порушення добре вивчено, питання коморбідності ХОЗЛ, ішемічної хвороби серця (ІХС) та когнітивних порушень не розглядалося ні вітчизняними, ні зарубіжними вченими. Не розроблена схема лікування когнітивних порушень при коморбідності ХОЗЛ та ІХС, тому ця проблема залишається актуальною і потребує подальшого вивчення. Базову терапію ХОЗЛ та ІХС призначають відповідно до міжнародних рекомендацій [10]. Однак тривають пошуки препарату, який можна було б використовувати для лікування як ХОЗЛ, так і ІХС, а також для поліпшення когнітивної функції. Припускають, що таким препаратом може бути «Мексидол» (етилметилгідроксипіридину сукцинат), який має антиоксидантні властивості, є регулятором метаболічної активності клітин, інгібітором вільнорадикальних процесів та перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ). У пацієнтів із ХОЗЛ мають місце активація ПОЛ, гальмування активності антиоксидантної системи, надмірне утворення біогенних амінів, порушення нуклеїнового обміну, що призводить до дисбалансу імунної системи. З огляду на загальні механізми в системі ПОЛ і антиоксидантного захисту та імунітету етилметилгідроксипіридину сукцинат впливає на фізико-хімічні властивості клітинної мембрани, поліпшує енергосинтетичну функцію мітохондрій та енергетичний обмін у клітині, може мати модулювальну дію на активність будь-яких клітин, зокрема імунних, у хворих на ХОЗЛ [2].

Клінічні дослідження підтвердили перспективність використання етилметилгідроксипіридину сукцинату при артеріальній гіпертонії (АГ) та ІХС, які є визнаними чинниками ризику цереброваскулярної патології. Добре відомо, що вибір найбільш прийнятної фармакотерапії АГ, особливо у пацієнтів похилого віку, залишається актуальною проблемою, оскільки «стандартна» терапія АГ асоційована з низкою небажаних побічних ефектів.

Етилметилгідроксипіридину сукцинат продемонстрував антигіпертонічні властивості як при монотерапії, так і у поєднанні з антигіпертонічними засобами. Результати дослідження пацієнтів з помірною АГ засвідчили антигіпертонічні властивості препарату, а також поліпшення структурного та функціонального стану еритроцитів. Пацієнти на тлі лікування відзначали швидше усунення головного болю, запаморочення, відсутність слабкості в ногах, збільшення переносності фізичних навантажень, поліпшення пам'яті та концентрації уваги порівняно з контрольною групою. Гіпотензивна дія етилметилгідроксипіридину сукцинату встановлена також при лікуванні пацієнтів молодого віку з АГ I—II ступеня: при застосуванні препарату в комбінації з бісопрололом відзначено ефективнішу корекцію артеріального тиску.

При використанні етилметилгідроксипіридину сукцинату у комбінованій терапії пацієнтів з неускладненими гіпертонічними кризами до 7-ї доби лікування нормалізувався АТ, значно зменшувалася інтенсивність головних болів, виразність запаморочення, поліпшувався сон.

Етилметилгідроксипіридину сукцинат сприяв зниженню депресивної симптоматики на тлі АГ. У пацієнтів з АГ та помірно виразними тривожними розладами препарат чинив транквілізувальну дію, порівнянну за ефективністю з такою «Грандаксину®». Анксіолітичний ефект етилметилгідроксипіридину сукцинату не супроводжувався міорелаксацією, не впливав на швидкість реакції, не спричиняв залежності.

Антиатерогенні ефекти етилметилгідроксипіридину сукцинату також підтверджено у клінічній практиці. У дослідженні за участю пацієнтів віком понад 60 років з АГ II—III стадії відзначено його гіполіпідемічну дію (зниження рівня загального холестерину і ліпопротеїнів низької густини та підвищення концентрації ліпопротеїнів високої густини) [1].

Мета роботи — оцінити вплив етилметилгідроксипіридину сукцинату на когнітивну функцію та клініко-функціональний стан пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень та ішемічною хворобою серця

Матеріали та методи

Дослідження проведено у клініці Національного інституту терапії імені Л. Т. Малої НАМН України. Обстежено 67 амбулаторних пацієнтів, з них 27 із ХОЗЛ у поєднанні із ІХС, 22 з ізольованим ХОЗЛ, 18 з ізольованою ІХС. Середній вік пацієнтів становив (61,64 ± 9,17) року.

Діагноз ХОЗЛ установлювали згідно з наказом МОЗ України № 555 від 27.06.13 р. [5] та положеннями, сформульованими в документі GOLD (Global initiative for ChronicObstructive Lung Disease, 2020), на підставі даних анамнезу, загальноклінічного обстеження, рентгенографії органів грудної клітки, визначення функції зовнішнього дихання [9].

Відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів ІХС діагностували на підставі клініки (ангінозний біль), результатів навантажувальних тестів (стрес-ехокардіографія з добутаміном, велоергометрія), електрокардіографії, коронароангіографії.

У дослідження залучали лише пацієнтів, які на момент скринінгу отримували стабільну терапію відповідно до міжнародних та національних стандартів, згідно з якими терапія бронходилататорами визнана базисною для лікування ХОЗЛ.

Дослідження проводили на тлі підібраної раніше терапії ІХС, коригування дози чи заміну препарату не проводили без значущої потреби. У разі зміни терапії чи низького комплаєнсу пацієнта до неї його вилучали з дослідження.

Згідно з дизайном дослідження під час телефонного контакту через 6 міс від початку спостереження всім пацієнтам призначено прийом препарату етилметилгідроксипіридину сукцинату по 500 мг/добу протягом 3 міс. Оцінено його вплив на когнітивну функцію у хворих на ХОЗЛ та ІХС під час повторного візиту через 12 міс від початку спостереження.

Усім хворим до та через 3 міс прийому препарату проведено загальноклінічне обстеження, антропометричні вимірювання, спірометрію. Для верифікації ступеня виразності диспное використовували п'ятибальну шкалу Medical Research Council Dyspnea Scale у модифікації Флетчера (mMRC) і модифіковану 10-бальну шкалу Борга (Borg, 1982), вплив ХОЗЛ на самопочуття та повсякденне життя хворого оцінювали за допомогою опитувальника CAT (COPD Assessment Test). Оцінювали переносність фізичного навантаження за тестом із 6-хвилинною ходьбою. Для оцінки когнітивного статусу пацієнтів використовували госпітальну шкалу тривоги і депресії HADS (The Hospital Anxiety and Depression Scale) [12], тест на наявність генералізованого тривожного розладу GAD-7 (Generalized Anxiety Disorder), Монреальську когнітивну шкалу (Montreal Cognitive Assessment (MoCA)).

Вимірювали масу тіла за допомогою медичних ваг з точністю до 0,1 кг, зріст за допомогою стандартного медичного ростоміра з точністю до 0,01 м. Розраховували індекс маси тіла (ІМТ) як відношення маси тіла (кг) до зросту (м) у квадраті. Значення ІМТ < 25 кг/м^2 розцінювали як ознаку гармонійної фізичної конституції, від 25 до 29,9 кг/м^2 — як ознаку надлишкової маси тіла, > 30 кг/м^2 — як ознаку ожиріння.

Для верифікації ступеня виразності диспное використовували п'ятибальну шкалу Medical Research Council Dyspnea Scale у модифікації Флетчера (mMRC). За допомогою цієї шкали оцінювали рівень фізичної активності, що призводить до розвитку диспное: 0 — задишка не турбує за винятком інтенсивного навантаження, 1 — задишка при швидкій ходьбі по рівній місцевості або при підйомі на невеликий підгорок, 2 — задишка призводить до повільнішої ходьбі порівняно з іншими особами аналогічного віку або з'являється потреба робити зупинки при ходьбі у власному темпі по рівній поверхні, 3 — задишка змушує робити зупинки при ходьбі на відстані близько 100 м або через кілька хвилин ходьби по рівній місцевості, 4 — задишка унеможливлює вихід за межі будинку (квартири) або з'являється при одяганні та роздяганні. Шкала mMRC дає змогу оцінити лише порушення фізичної активності, пов'язані із задишкою.

Опитувальник CAT містить 8 запитань, відповідь на кожне з яких оцінюють від 0 (за відсутності симптомів) до 5 балів (у разі максимальної виразності симптомів). Загальна оцінка — від 0 до 40 балів: 0—10 балів — незначний вплив ХОЗЛ, 11—20 балів — помірний вплив, 21—30 балів — сильний вплив, 31—40 балів — надзвичайний вплив. При оцінці < 10 балів пацієнта відносять до категорії «мало симптомів», > 10 балів — до категорії «багато симптомів».

Задишку як одна з основних клінічних ознак ХОЗЛ оцінювали також за шкалою Борга, яка містить словесні описи відчуттів диспное, які відповідають певній кількості балів (0 балів — відсутність задишки, 10 балів — нестерпна задишка, ядуха).

Толерантність до фізичного навантаження визначали за тестом 6-хвилинної ходьби, який дає змогу об'єктивно оцінити рівень щоденної активності хворих, оскільки передбачає використання

навантаження під час ходьби на субмаксимальному рівні з оцінкою навантаження тієї сили, яку зазвичай дозволяє собі хворий у повсякденному житті. При проведенні тесту хворі мали пройти максимально можливу дистанцію за 6 хв, після цього визначали пройдену відстань. Тест проводили у ранкові години. Використовували коридор завдовжки 25 м з непомітними для пацієнта розмітками через кожні 3 м дистанції.

Насиченість крові киснем оцінювали за допомогою неінвазивного методу — пульсоксиметрії, що визначає сатурацію кисню (SpO_2), тобто насиченість гемоглобіну киснем. Визначення рівня SpO_2 проводили всім хворим на ХОЗЛ під час кожного візиту за допомогою пульсоксиметра «OXY-5» до та після фізичного навантаження. Метод пульсоксиметрії є досить точним, якщо SpO_2 становить від 70 до 100 %. Для встановлення наявності та ступеня дихальної недостатності використовували такі референтні значення: норма — $SpO_2 > 95$ %, I ступінь — 90—94 %, II ступінь — 75—89 %, III ступінь < 75 %.

Дослідження функції зовнішнього дихання передбачало проведення спірометрії (вимірювання об'єму форсованої життєвої ємкості легень (ФЖЄЛ), об'єму форсованого видиху за 1 с ($ОФВ_1$), модифікованого індексу Тіффно ($ОФВ_1$/ФЖЄЛ), максимальної об'ємної швидкості (МОШ) видиху, проба з бронхолітиком) з використанням спірографа «Спіроком професійний». Дослідження проводили в добре провітреному приміщенні в ранкові години (9:0—10:0) натще і комфортному одязі у вертикальному положенні хворого сидячи, з використанням носового затискача. За 12 год до дослідження відміняли інгаляцію бронходилататорів. Пацієнти були ретельно проінструктовані про порядок проведення процедури і навчені виконанню дихальних маневрів. Отримані дані зіставляли з величинами, розрахованими за формулами Європейського співтовариства сталі та вугілля [11].

Шкала HADS розроблена для первинного виявлення депресії і тривоги в умовах загальномедичної практики. Вона не потребує тривалого часу для заповнення та інтерпретації результатів. Опитувальник заповнюють за 10—15 хв самостійно. Інтерпретація результатів: 0—7 балів — норма (немає достовірно виразних симптомів тривожності чи депресії), 8—10 балів — субклінічно виразна тривожність/депресія, > 11 балів — клінічно виразна тривожність/депресія.

Скринінгова психологічна експрес-методика для ранньої діагностики генералізованої тривоги GAD-7 містить 7 пунктів, які оцінюють балами: 1) нервозність, 2) невміння перестати турбуватися, 3) надмірне занепокоєння, 4) занепокоєння, 5) труднощі із розслабленням, 6) легке роздратування, 7) страх перед чимось жахливим. Визначають ступінь занепокоєння пацієнта за останніх 2 тиж: 0 — немає занепокоєння, 1 бал — протягом кількох днів, 2 бали — більше половини днів, 3 бали — практично кожен день. Розраховують загальну суму балів (від 0 до 21). Сума 5, 10, 15 і 20 балів — це поріг для легкої, помірної, середньої тяжкості та тяжкої тривожності відповідно. GAD-7 — дієвий і ефективний інструмент для скринінгу генералізованого тривожного розладу й оцінки його тяжкості в клінічній практиці та дослідженнях.

Монреальську когнітивну шкалу широко використовують для скринінгу когнітивних порушень. Валідація шкали проведена для помірних когнітивних порушень, згодом її почали використовувати в інших клінічних цілях. Опитувальник містить 30 пунктів, які заповнюють у середньому за 10 хв. Шкала оцінює низку когнітивних функцій:

- короткочасну пам'ять і згадування (5 балів) з двома тестами на запам'ятовування п'яти іменників і відтворенням їх через 5 хв;
- просторово-зорові здібності за допомогою завдання намалювати циферблат (3 бали) і копії тривимірного куба (1 бал);
- множинні аспекти виконавчих функцій за допомогою завдання на зміни, адаптованого з частини В завдання на малювання лінії за пронумерованими точками (1 бал), завдання на фонетичну швидкість (1 бал) і вербальну абстракцію на два об'єкти (2 бали);
- увагу, концентрацію і робочу пам'ять за допомогою завдання на підтримку уваги (знаходження мети за допомогою натискання, 1 бал), послідовне віднімання (3 бали) і називання цифр вперед і назад (1 бал);
- мовні функції за допомогою завдання на іменування малюнків тварин (лев, верблюд, носоріг, 3 бали), повторення двох синтаксично складних речень (2 бали) і згаданого завдання на швидкість;
- абстрактне мислення за допомогою завдання на опис подібності (2 бали);
- орієнтацію в часі і просторі за допомогою запитання про сьогоднішню дату і місце проведення тесту (6 балів).

Загальна оцінка становить від 0 до 30 балів. Оцінку ≥ 26 балів вважають нормою. У дослідженні результат в осіб без когнітивних порушень становив у середньому 27,4 бала, в осіб з помірними когнітивними порушеннями — 22,1 бала, у пацієнтів з хворобою Альцгеймера — 16,2 бала.

Статистичну обробку проводили із застосуванням стандартного пакета програм Statistica 6.0 for Windows Microsoft. Для кожної із безперервних

Таблиця 1. Клінічна характеристика пацієнтів (n = 67)

Показник	Візит 1	Візит 2
ІМТ, кг/м²	29,96 ± 6,10	29,86 ± 5,79
Тест із 6-хвилинною ходьбою, м	313,5 ± 59,4	316,5 ± 68,8
SpO_2, %	95,10 ± 5,53	95,73 ± 1,72
Оцінка за шкалою Борга, бал		
До 6-хвилинної ходьби	2,30 ± 0,083	2,32 ± 0,81
Після 6-хвилинної ходьби	3,70 ± 0,97	3,77 ± 0,87
Ступінь за mMRC	2,06 ± 0,74	1,77 ± 0,74*
Оцінка CAT	12,82 ± 4,88	12,92 ± 4,62

Примітка. * Різниця щодо значення показника під час візиту 1 статистично значуща (p < 0,05).

Таблиця 2. Клінічна характеристика хворих на ХОЗЛ (n = 22)

Показник	Візит 1	Візит 2
ІМТ, кг/м²	28,78 ± 7,01	29,27 ± 6,93
Тест із 6-хвилинною ходьбою, м	317,2 ± 66,7	321,3 ± 74,3
SpO_2, %	95,59 ± 1,90	95,67 ± 1,93
Оцінка за шкалою Борга, бал		
До 6-хвилинної ходьби	2,21 ± 0,90	2,21 ± 0,83
Після 6-хвилинної ходьби	3,69 ± 1,20	3,75 ± 0,99
Ступінь за mMRC	2,17 ± 0,54	1,83 ± 0,76*
Оцінка CAT	13,59 ± 4,71	13,90 ± 4,46

Примітка. * Різниця щодо значення показника під час візиту 1 статистично значуща (p < 0,05).

величин залежно від типу їхнього розподілу визначали або середню арифметичну величину (M) і стандартне відхилення (σ), або медіану і квартилі розподілу. При порівнянні груп хворих за основними показниками (залежно від типу розподілу аналізованих показників) використовували непарний t-критерій Стьюдента або U-критерій Манна—Уїтні. Для вивчення взаємозв'язку змінних застосовували методи регресійного і кореляційного аналізу. Якщо не вдавалося встановити нормальність розподілу хоча б одного з порівнюваних показників, то використовували коефіцієнт кореляції Спірмена.

Таблиця 3. Клінічна характеристика хворих на ХОЗЛ із супутньою ІХС (n = 27)

Показник	Візит 1	Візит 2
ІМТ, кг/м²	30,91 ± 6,51	30,73 ± 6,19
Тест із 6-хвилинною ходьбою, м	300,6 ± 59,3	308,7 ± 72,7
SpO_2, %	93,76 ± 8,26	95,41 ± 1,78
Оцінка за шкалою Борга, бал		
До 6-хвилинної ходьби	2,43 ± 0,73	2,44 ± 0,70
Після 6-хвилинної ходьби	3,86 ± 0,89	3,89 ± 0,85
Ступінь за mMRC	2,16 ± 0,69	1,78 ± 0,75*
Оцінка CAT	13,54 ± 3,73	12,73 ± 4,80

Примітка. * Різниця щодо значення показника під час візиту 1 статистично значуща (p < 0,05).

Таблиця 4. Клінічна характеристика хворих на ізольовану ІХС (n = 18)

Показник	Візит 1	Візит 2
ІМТ, кг/м²	29,88 ± 3,90	29,28 ± 3,57
Тест із 6-хвилинною ходьбою, м	328,8± 46,9	322,7 ± 53,7
SpO_2, %	96,58 ± 1,32	96,40 ± 1,06
Оцінка за шкалою Борга, бал		
До 6-хвилинної ходьби	2,21 ± 0,88	2,27 ± 0,96
Після 6-хвилинної ходьби	3,46 ± 0,72	3,60 ± 0,74
Ступінь за mMRC	1,75 ± 0,94	1,67 ± 0,70
Оцінка CAT	12,04 ± 5,28	10,79 ± 5,26

Результати та обговорення

Отримані дані наведено в табл. 1.

Відзначено, що у пацієнтів під час другого візиту (через 3 міс прийому етилметилгідроксипіридину сукцинату) статистично значущо зменшилася задишка при фізичному навантаженні за шкалою mMRC порівняно з візитом до прийому препарату.

Окремо проаналізовано клінічні показники пацієнтів з ізольованим ХОЗЛ, ізольованою ІХС та ХОЗЛ у поєднанні з ІХС.

У пацієнтів з ізольованим ХОЗЛ та ХОЗЛ у поєднанні з ІХС під час другого візиту статистично значущо зменшилася задишка при фізичному навантаженні за шкалою mMRC порівняно з першим візитом (табл. 2, 3). У хворих з ізольованим ІХС статистично значущих відмінностей клінічних показників не виявлено (табл. 4).

При проведенні дослідження функції зовнішнього дихання в загальній групі статистично значущих відмінностей між показниками під час першого і другого візитів не виявлено (табл. 5).

У хворих на ізольовану ІХС відзначено статистично значуще поліпшення показників $ОФВ_1$/ФЖЄЛ, МОШ25 та МОШ50 під час другого візиту (табл. 6).

У пацієнтів з ізольованим ХОЗЛ та ХОЗЛ у поєднанні з ІХС статистично значущих відмінностей за спірометричними показниками порівняно з вихідними даними під час другого візиту не виявлено (табл. 7, 8).

У загальній групі під час першого візиту зареєстровано помірні когнітивні порушення за шкалою MoCA та помірний ступінь тривожності за опитувальником GAD-7. Через 3 міс

Таблиця 5. Спірометричні показники в загальній групі пацієнтів (n = 67)

Показник	Візит 1	Візит 2
$ОФВ_1$, %	62,15 ± 21,13	45,00 ± 14,56
ФЖЄЛ	80,53 ± 17,84	80,41 ± 16,58
$ОФВ_1$/ФЖЄЛ	60,34 ± 14,92	61,16 ± 18,08
$МОШ_{25}$, л/с	49,03 ± 27,72	50,20 ± 28,82
$МОШ_{50}$, л/с	39,14 ± 27,36	40,77 ± 30,31
$МОШ_{75}$, л/с	40,93 ± 28,80	43,00 ± 37,26

Таблиця 6. Спірометричні показники хворих на ізольовану ІХС (n = 18)

Показник	Візит 1	Візит 2
$ОФВ_1$, %	83,83 ± 19,06	94,27 ± 11,37
ФЖЄЛ	92,13 ± 13,11	94,40 ± 10,32
$ОФВ_1$/ФЖЄЛ	72,33 ± 10,55	80,73 ± 7,95*
$МОШ_{25}$, л/с	75,63 ± 22,06	88,16 ± 12,95*
$МОШ_{50}$, л/с	66,21 ± 30,02	82,27 ± 24,29*
$МОШ_{75}$, л/с	64,67 ± 37,57	82,93 ± 55,45

Примітка. * Різниця щодо значення показника під час візиту 1 статистично значуща ($p < 0,05$).

Таблиця 7. Спірометричні показники хворих на ХОЗЛ (n = 22)

Показник	Візит 1	Візит 2
$ОФВ_1$, %	54,93 ± 16,89	53,50 ± 17,51
ФЖЄЛ	78,24 ± 17,86	75,63 ± 15,33
$ОФВ_1$/ФЖЄЛ	56,11 ± 15,05	54,13 ± 19,37
$МОШ_{25}$, л/с	41,62 ± 25,57	39,35 ± 22,86
$МОШ_{50}$, л/с	30,21 ± 17,90	28,29 ± 18,15
$МОШ_{75}$, л/с	32,21 ± 18,58	31,08 ± 16,60

Таблиця 8. Спірометричні показники хворих на ХОЗЛ із супутньою ІХС (n = 27)

Показник	Візит 1	Візит 2
$ОФВ_1$, %	53,97 ± 15,16	54,81 ± 13,88
ФЖЄЛ	74,95 ± 17,39	76,89 ± 16,60
$ОФВ_1$/ФЖЄЛ	56,00 ± 13,21	56,53 ± 12,73
$МОШ_{25}$, л/с	37,89 ± 21,05	38,74 ± 21,14
$МОШ_{50}$, л/с	28,87 ± 19,29	28,81 ± 20,07
$МОШ_{75}$, л/с	32,61 ± 19,55	31,41 ± 19,50

прийому етилметилгідроксипіридину сукцинату відзначено статистично значуще зменшення тривожності за опитувальниками GAD-7 та HADS і поліпшення когнітивної функції за шкалою MoCA (табл. 9).

Таблиця 9. Показники когнітивної функції, рівень тривожності та депресії у загальній групі пацієнтів (n = 67)

Показник	Візит 1	Візит 2
MoCA	18,95 ± 4,29	20,22 ± 3,18*
GAD-7	7,86 ± 3,29	6,10 ± 2,918*
HADS1 (тривожність)	7,47 ± 3,30	5,95 ± 3,16*
HADS2 (депресія)	6,69 ± 3,22	6,25 ± 3,03

Примітка. * Різниця щодо значення показника під час візиту 1 статистично значуща ($p < 0,05$).

Таблиця 10. Показники когнітивної функції, рівень тривожності та депресії у пацієнтів з ХОЗЛ (n = 22)

Показник	Візит 1	Візит 2
MoCA	19,25 ± 4,08	20,25 ± 2,80
GAD-7	7,69 ± 3,12	6,21 ± 2,30
HADS1 (тривожність)	7,21 ± 3,41	6,04 ± 3,21
HADS2 (депресія)	5,96 ± 2,67	5,76 ± 2,68

Таблиця 11. Показники когнітивної функції, рівень тривожності та депресії у пацієнтів з ІХС (n = 18)

Показник	Візит 1	Візит 2
MoCA	18,60 ± 3,44	20,54 ± 3,04*
GAD-7	9,58 ± 3,30	6,83 ± 3,22*
HADS1 (тривожність)	9,08 ± 2,99	6,63 ± 2,95*
HADS2 (депресія)	8,13 ± 3,34	7,00 ± 3,12*

Примітка. * Різниця щодо значення показника під час візиту 1 статистично значуща ($p < 0,05$).

Таблиця 12. Показники когнітивної функції, рівень тривожності та депресії у пацієнтів з ХОЗЛ та ІХС (n = 27)

Показник	Візит 1	Візит 2
MoCA	18,89 ± 4,99	20,00 ± 3,58
GAD-7	6,86 ± 3,03	5,53 ± 3,00*
HADS1 (тривожність)	6,62 ± 3,10	5,44 ± 3,25*
HADS2 (депресія)	6,49 ± 3,29	5,97 ± 3,22

Примітка. * Різниця щодо значення показника під час візиту 1 статистично значуща ($p < 0,05$).

У пацієнтів з ізольованим ХОЗЛ не встановлено статистично значущої різниці за показниками когнітивної функції та тривожності порівняно з вихідними даними під час другого візиту (табл. 10).

У пацієнтів з ізольованою ІХС зареєстровано статистично значуще поліпшення когнітивної функції за шкалою MoCA, статистично значуще зменшення тривожності за опитувальниками GAD-7 та HADS та виявів депресії за опитувальником HADS під час другого візиту порівняно з першим візитом (табл. 11).

У пацієнтів з ХОЗЛ та супутньою ІХС зафіксовано статистично значуще зменшення тривожності за опитувальниками GAD-7 та HADS під час другого візиту (табл. 12).

Висновки

Установлено, що у хворих на ХОЗЛ як із супутньою ІХС, так і без ІХС, на тлі прийому етилметилгідроксипіридину сукцинату по 500 мг/добу протягом 3 міс зменшилися вияви задишки та поліпшилася переносність фізичного навантаження. У пацієнтів з ізольованою ІХС поліпшилася когнітивна функція та зменшилися вияви депресії. У хворих на ІХС як із супутнім ХОЗЛ, так і без нього, відзначено зниження тривожності.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження — О.М.К.; збір та опрацювання матеріалу — О.М.К., А.Ю.Т., І.В.А.; написання тексту — О.М.К., А.Ю.Т; редагування — С.А.С.

Список літератури

1. Васильєва НВ, Пашковський ВМ, Кричун ІІ, Білоус ІІ, Яремчук ОБ, Васильєва НВ, Яремчук ОБ. Корекція когнітивних порушень у хворих з гіпертонічною дисциркуляторною енцефалопатією. Клінічна та експериментальна патологія. 2017;16(5):49-52.
2. Вахненко АВ. Підвищення ефективності лікування хронічного обструктивного захворювання легенів. Одеський медичний журнал. 2013;(3):23-26.
3. Поясник ІМ. Оцінка когнітивної дисфункції у хворих із різним ступенем хронічного обструктивного захворювання легень. Art of medicine. 2019; 3(3):111-115. doi: 10.21802/artm.2019.1.9.111.
4. Радченко ОМ, Федик О В. Запалення, гіпоксія та анемія в патогенезі хронічного обструктивного захворювання легень: огляд літератури та власні дослідження. Укр. пульмонол. журнал. 2021;(2):58-62. doi: 10.31215/2306-4927-2021-29-2-58-62.
5. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації хронічне обструктивне захворювання легені. Наказ Міністерства охорони здоров'я від 27 червня 2013 року № 555.
6. Фещенко ЮІ, Гаврисюк ВК, Дзюблик ОЯ, Мостовой ЮМ, Перцева ТО, Полянська МО, Ячник АИ, Яшина ЛО. Адаптована клінічна настанова: хронічне обструктивне захворювання легень. Укр. пульмонол. журнал. 2020;(3):5-36. doi: 10.31215/2306-4927-2020-109-3-5-36.
7. Bagdonas E, Raudoniute J, Bruzauskaite I, Aldonyte R. Novel aspects of pathogenesis and regeneration mechanisms in COPD. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2015;10:995-1013. doi: 10.2147/COPD.S82518.
8. Chatila WM, Thomashow BM, Minai OA, Criner GJ, Make BJ. Comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease. Proc Am Thome Soc. 2008;5(4):549-55. doi: 10.1513/pats.200709-148ET.
9. Halpin DM.G., Criner GJ, Papi A, Singh D, Anzueto A, Martinez FJ, Agusti AA, Vogelmeier CF. Global Initiative for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease. The 2020 GOLD Science Committee Report on COVID-19 and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Am J Respir Crit Care Med. 2021;203(1):24-36. doi: 10.1164/rccm.202009-3533SO.
10. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RM.F., Brida M, Carlsen J, Coats AJ.S., Escribano-Subias P, Ferrari P, Ferreira DS, Ghofrani HA, Giannakoulas G, Kiely DG, Mayer E, Meszaros G, Nagavci B, Olsson KM, Pepke-Zaba J, Quint JK, Rådegran G, Simonneau G, Sitbon O, Tonia T, Toshner M, Vachiery JL, Vonk Noordegraaf A, Delcroix M, Rosenkranz S; ESC/ERS Scientific Document Group. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Respir J. 2023;61(1):2200879. doi: 10.1183/13993003.00879-2022.
11. Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. Eur Respir J Suppl. 1993;16:5-40.
12. Snaith RP, Zigmond AS. The hospital anxiety and depression scale. Br Med J (Clin Res Ed). 1986 1;292(6516):344. doi: 10.1136/bmj.292.6516.344.
13. Trinkmann F, Saur J, Borggrefe M, Akin I. Cardiovascular comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) — current considerations for clinical practice. J Clin Med. 2019;8(1):69. doi: 10.3390/jcm8010069. .
14. Wang Y, Li X, Wei B, Tung TH, Tao P, Chien CW. Association between chronic obstructive pulmonary disease and dementia: systematic review and meta-analysis of cohort studies. Dement Geriatr Cogn Dis Extra. 2019;9(2):250-9. doi: 10.1159/000496475.

S. A. Serik, O. M. Kolesnikova, A. Y. Tokarieva, I. V. Antonova

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

Evaluation of the effects of ethylmethylhydroxypyridine succinate on cognitive function and clinical-functional status of patients with chronic obstructive pulmonary disease and ischemic heart disease

Objective — to assess the effects of ethylmethylhydroxypyridine succinate on cognitive function and clinical and functional status of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and ischemic heart disease (IHD).

Materials and methods. The study was conducted among outpatients at the clinic of the GI «L. T. Mala National Therapy Institute of NAMS of Ukraine». Examinations involved 67 patients with mean age 61.64 ± 9.17 years. Among them, 27 were

patients with COPD and IHD combination, 22 patients with isolated COPD, and 18 patients with isolated IHD. According to the study design, during telephone contact 6 months after the start of observation, all patients were administered the drug ethylmethylhydroxypyridine succinate 500 mg per day for 3 months. The evaluation of its effects on cognitive function in patients with COPD and IHD was carried at visit-2 (after 12 months from the start of observation). All patients underwent general clinical examination, anthropometric measurements, calculation of body mass index, and spirometry before taking ethylmethylhydroxypyridine succinate (at visit-1) and after three months of taking the drug (visit-2). To verify the degree of dyspnea intensity, the following scales were used: five-point scale Medical Research Council Dyspnea Scale in Fletcher's modification (mMRC) and modified 10-point Borg scale (Borg, 1982). Questionnaire CAT (COPD Assessment Test) was used to assess COPD effects on the well-being and everyday life of the patient. Physical load tolerance was evaluated based on the 6-minute walk test. To assess the cognitive status of patients, the Hospital Anxiety and Depression Scale scale (HADS), Generalized Anxiety Disorder test (GAD-7), and Montreal Cognitive Assessment were used.

Results. In patients with COPD, both with concomitant IHD and without it, the manifestations of shortness of breath decreased and the tolerability of physical exertion improved against the background of administration ethylmethylhydroxypyridine succinate 500 mg per day for three months. Patients with isolated IHD demonstrated improved cognitive function and reduced depressive symptoms. The anxiety decrease was observed in patients with IHD with or without concomitant COPD.

Conclusions. Ethylmethylhydroxypyridine succinate can be recommended to improve cognitive function in patients with COPD and IHD.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, ischemic heart disease, cognitive impairments, ethylmethylhydroxypyridine succinate.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

Серік СА, Колеснікова ОМ, Токарєва АЮ, Антонова ІВ. Оцінка впливу етилметилгідроксипіридину сукцинату на когнітивну функцію та клініко-функціональний стан пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень та ішемічною хворобою серця. Український терапевтичний журнал. 2023;1:5-12. http://doi.org/10.30978/UTJ2023-1-5.

Serik SA, Kolesnikova OM, Tokarieva AY, Antonova IV. Evaluation of the effects of ethylmethylhydroxypyridine succinate on cognitive function and clinical-functional status of patients with chronic obstructive pulmonary disease and ischemic heart disease. Ukrainian Therapeutic Journal. 2023;1:5-12. http://doi.org/10.30978/UTJ2023-1-5. Ukrainian.

DOI http://doi.org/10.30978/UTJ2023-1-13
УДК 616.12-008.331.1-06-085

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

Прогноз та чинники ризику несприятливого перебігу захворювання у хворих з артеріальною гіпертензією та з її резистентною формою

Г. Д. Радченко, О. Л. Рековець, Ю. М. Сіренко

ДУ «ННЦ „Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені акад. М. Д. Стражеска НАМН України“», Київ

Очікується, що артеріальна гіпертензія (АГ) у найближчі роки спричинить близько 13 % випадків смерті у світі.

Мета — провести ретроспективний аналіз чинників несприятливого перебігу захворювання у пацієнтів з АГ, які проходили лікування в спеціалізованому відділенні вторинних та легеневих гіпертензій ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені акад. М.Д. Стражеска НАМН України».

Матеріали та методи. В аналіз залучено дані 524 пацієнтів, яким проводили стандартне обстеження (вимірювання офісного артеріального тиску (АТ), добове моніторування АТ, ехокардіографію, електрокардіографію). Через 5 років після виписки зі стаціонару усім хворим розіслали анкету, яка містила запитання про перенесені ними несприятливі події (інфаркт міокарда, інсульт, нестабільна стенокардія, що потребували госпіталізації, ниркова недостатність, серцева недостатність, вперше виявлений цукровий діабет, госпіталізація з іншої серцево-судинної причини (аневризма аорти, аорто-коронарне шунтування, нестабільна стенокардія тощо)). У разі смерті пацієнта анкету заповнювали родичі. Зазначені несприятливі події або смерть вважали комбінованою кінцевою точкою (ККТ).

Результати. Установлено, що основними чинниками, пов'язаними з виникненням ККТ в обстежених хворих, були вік пацієнта, рівень систолічного АТ при виписуванні зі стаціонару, рівень пульсового АТ (ПАТ) при виписуванні зі стаціонару, наявність постінфарктного кардіосклерозу, інсульту в анамнезі, збільшений розмір лівого передсердя, знижена фракція викиду лівого шлуночка, збільшена товщина міжшлуночкової перегородки, індекс маси міокарда лівого шлуночка > 137 г/м^2, порушений добовий профіль діастолічного АТ (ДАТ), рівень середнього денного ПАТ > 64 мм рт. ст. Незалежними від інших чинників ризику виникнення ККТ були рівень офісного ПАТ при виписуванні зі стаціонару ≥ 64 мм рт. ст., знижена фракція викиду лівого шлуночка (< 40 %), потовщення міжшлуночкової перегородки > 1,2 см, величина індексу маси міокарда лівого шлуночка ≥ 137 г/м^2 та більше, зниження ДАТ у нічний період < 10 %, середній денний ПАТ при добовому моніторуванні АТ ≥ 64 мм рт. ст. Серед зазначених чинників незалежними від терапії були рівень офісного ПАТ ≥ 64 мм рт. ст. при виписуванні, знижена < 40 % фракція викиду лівого шлуночка, порушення добового профілю АТ (добовий індекс для ДАТ < 10 %) або середній денний ПАТ > 64 мм рт. ст. Рівень систолічного АТ ≥ 160 мм рт. ст. (пацієнти з резистентною АГ) і ПАТ ≥ 64 мм рт. ст. при виписуванні зі стаціонару на 84 та 66 % статистично значущо підвищували ризик виникнення ККТ. Не виявлено статистично значущого впливу певної групи антигіпертензивних препаратів на частоту виникнення комбінованої точки.

Висновки. Резистентна до лікування АГ була визначальним чинником у розвитку ККТ. Для прогнозу більше значення мало зниження АТ, а не те, яким антигіпертензивним препаратом вдалося його знизити.

Ключові слова:
чинники ризику, артеріальна гіпертензія, прогноз.

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Рековець Оксана Леонідівна
к. мед. н., ст. наук. співр. відділу вторинних і легеневих гіпертензій
E-mail: recovets@ukr.net
http://orcid.org/0000-0002-3925-2948

Отримано • *Received*
22/12/2022
Прийнято до друку • *Accepted*
12/01/2023

Прогнозують, що артеріальна гіпертензія (АГ) у найближчі роки спричинить близько 13 % випадків смерті у світі. Прегіпертензія пов'язана з вищим ризиком розвитку гіпертензії та серцево-судинних

захворювань (ССЗ) порівняно з оптимальним артеріальним тиском (АТ) у загальній популяції. За даними літератури, темп прогресування від прегіпертензії до АГ протягом 2—4 років спостереження становив від 5 до 7 % для осіб з оптимальним АТ, від 15 до 21 % — для осіб із нормальним АТ та від 31 до 43 % — для осіб із високим нормальним АТ [4, 6, 11—13, 23, 31]. Модифікація способу життя та рання терапія прегіпертензії можуть зменшити захворюваність і віддалені наслідки АГ. Таким чином, інструмент оцінки ризику буде корисним лікарям для планування модифікацій способу життя або тактики медикаментозного лікування на основі ризику розвитку АГ. H. Kanegae та співавтори розробили модель для прогресування АГ [14]. Ця модель прогнозування містила такі чинники, як сечова кислота, протеїнурія, індекс маси тіла (ІМТ) та діастолічний АТ (ДАТ), тому що вони були пов'язані з розвитком нових випадків АГ. Ці результати узгоджувалися з даними попередніх досліджень. J. Sundström і співавт. показали, що збільшення вмісту сечової кислоти на 77 мкмоль/л (1,3 мг/дл) у мультиваріантній моделі, яка розглядала протеїнурію, було пов'язано зі збільшенням частоти розвитку АГ на 17 % протягом 4 років [28]. N. Okumura та співавт. оцінили незалежну асоціацію між наявністю протеїнурії та зниженням швидкості клубочкової фільтрації при АГ у проспективному когортному дослідженні японських чоловіків віком 18—59 років (n = 29 181) протягом 9,3 року кориговані показники були значущими для протеїнурії [22].

Проведено багато досліджень чинників ризику несприятливого перебігу АГ у різних популяціях [2, 21, 32], але в Україні проспективних або ретроспективних досліджень, присвячених цій проблемі, дуже мало. Не відомо, чи є відмінність між популяцією хворих на АГ в Україні та популяціями інших країн. У 2017—2019 рр. в Україні проведено дослідження «Травневий місяць вимірювань» з визначенням рівня офісного АТ у популяції дорослих (≥ 18 років). Із 46 549 обстежених 33 307 (71,6 %) мали АГ, 82,6 % з них приймали антигіпертензивні препарати. Із тих, хто приймав препарати, 31,4 % мали контрольований АТ < 140/90 мм рт. ст., а із 33 307 учасників з гіпертензією 25,9 % мали неконтрольований АТ [20].

Мета роботи — провести ретроспективний аналіз чинників несприятливого перебігу захворювання у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, які проходили лікування в спеціалізованому відділенні вторинних та легеневих гіпертензій ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені акад. М. Д. Стражеска НАМН України».

Матеріали та методи

У ретроспективний аналіз залучено дані 524 пацієнтів з різним ступенем АГ, які проходили лікування у відділенні вторинних та легеневих гіпертензій ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені акад. М. Д. Стражеска НАМН України» протягом 5 років [1, 5, 8].

Характеристику хворих наведено в табл. 1. Середня тривалість спостереження — (57,7 ± ± 4,6) міс. Аналіз проводили за показниками, які визначали при стандартному обстеженні під час перебування хворого в стаціонарі. Окрім клініко-демографічних даних, ураховували терапію, призначену і рекомендовану для подальшого прийому, наявність шкідливих звичок (тютюнокуріння, зловживання алкоголем), рівень систолічного АТ (САТ) і ДАТ при виписуванні зі стаціонару, показники біохімічного та загальноклінічного аналізу крові, сечі, гіпертрофії лівого шлуночка (ЛШ) за даними стандартної електрокардіограми, ехокардіографії, добового моніторування АТ (ДМАТ).

Вимірювання офісного АТ здійснювали вранці між восьмою та десятою годинами відповідно до рекомендацій Американської асоціації кардіологів. Реєстрацію САТ і ДАТ у положенні сидячи проводили на одній і тій самій руці двічі з інтервалом 2 хв, якщо величина АТ не відрізнялася більше ніж на 5 мм рт. ст. У разі виявлення

Таблиця 1. Клініко-демографічна характеристика хворих, залучених у дослідження

Показник	Значення
Вік, роки	53,40 ± 0,73
Жінки	274 (52,3 %)
Тривалість АГ, роки	9,94 ± 0,66
Есенціальна гіпертензія	412 (78,6 %)
Ренопаренхіматозна АГ	112 (21,6 %)
Цукровий діабет в анамнезі	48 (9,2 %)
ІМ в анамнезі	59 (11,3 %)
ІХС	184 (35,1 %)
Ознаки серцевої недостатності	100 (19,1 %)
Пароксизмальна або хронічна фібриляції передсердь	48 (9,2 %)
Порушення мозкового кровообігу в анамнезі	54 (10,3 %)
САТ при госпіталізації, мм рт. ст.	175,90 ± 1,04
ДАТ при госпіталізації, мм рт. ст.	103,80 ± 0,87
ЧСС, за 1 хв	77,1 ± 0,3
Індекс маси тіла, кг/м^2	29,8 ± 1,2

Примітка. ІМ — інфаркт міокарда;
ІХС — ішемічна хвороба серця.

більшої різниці між отриманими величинами проводили третє вимірювання та обчислювали середнє значення з двох або трьох послідовних вимірювань. Частоту серцевих скорочень (ЧСС) визначали після другого вимірювання.

Для проведення ДМАТ використовували апарат АВРМ-04 або 02 (Medithech, Угорщина). Вивчали такі показники: середньодобовий, денний, нічний САТ, середньодобовий, денний, нічний ДАТ, середньодобовий, денний, нічний пульсовий АТ (ПАТ), ЧСС. Крім того, за допомогою програмного забезпечення вираховували добовий індекс (ДІ) — відсоток зниження нічного АТ порівняно з денним. Моніторування проводили в такому режимі: у денний час — кожні 15 хв, уночі (з 22:00 до 6:00) — кожні 30 хв. Процедуру здійснювали амбулаторно, хворі вели звичайний спосіб життя, виконуючи побутові фізичні та психоемоційні навантаження.

Електрокардіографію проводили за допомогою 12-канального електрокардіографа Unicar («Юнікар», Україна). Визначали показники, що характеризують наявність гіпертрофії ЛШ (бали за Естесом, індекс Соколова—Лайона, показники Корнелла (індекс амплітуди та індекс тривалості)), за загальноприйнятими методиками [3, 7].

Біохімічні аналізи виконували на автоматичному фотометрі Livia (Cormay, Польща) та електролітному аналізаторі (Ciba Corning, Англія). Визначали рівень у крові креатиніну, глюкози, холестерину, тригліцеридів, калію, натрію. Величину кліренсу креатиніну (КК) розраховували за формулою Cocroft—Gault [10].

Показники гемодинаміки та скоротливої здатності міокарда ЛШ серця оцінювали за допомогою ехокардіографії на апараті Sonoline SL-1 (Siemens, Німеччина). Ультразвукове дослідження серця виконували в М-режимі і В-режимі стандартним способом. Визначали розмір лівого передсердя (ЛП), кінцеводіастолічний (КДР) та кінцевосистолічний (КСР) розмір ЛШ. Масу міокарда ЛШ серця (ММЛШ) розраховували за методикою Penn—Convention [7]:

$$ММЛШ = 1{,}06 \cdot ((КДР + ТЗС + ТМШП)^3 - КДР^3) - 13{,}6,$$

де ТЗС — товщина задньої стінки ЛШ (см); ТМШП — товщина міжшлуночкової перегородки ЛШ (см).

Площу поверхні тіла розраховували за стандартними таблицями за формулою Du Bois [7]. Індекс ММЛШ (ІММЛШ) — за формулою:

ІММЛШ = ММЛШ / Площа поверхні тіла.

Відносну товщину стінки (ВТС) ЛШ розраховували за формулою:

$$ВТС = КДР/2ТЗС,$$

де ТЗС — товщина задньої стінки ЛШ.

Кінцево-діастолічний (КДО) та кінцево-систолічний (КСО) об'єм ЛШ обчислювали за формулою Тейхольца [7]. Розраховували також фракцію викиду ЛШ (ФВ).

Загальноклінічне і біохімічне дослідження крові та сечі проведено 523 (99,6 %) пацієнтам, ехокардіографію — 495 (94,3 %), ДМАТ — 45 (8,6 %).

Через 5 років після виписки проведено письмове анкетування. Розроблена анкета містила такі запитання: чи змінили ви лікування, призначене в стаціонарі інституту? Які антигіпертензивні препарати ви приймаєте на даний момент? Який АТ ви частіше реєструєте? Чи розвинулися у вас такі несприятливі події, як інсульт, ІМ, серцева або ниркова недостатність, цукровий діабет, інші серцево-судинні події (аневризма аорти, аорто-коронарне шунтування, порушення серцевого ритму, гіпертензивний криз тощо), які потребували госпіталізації? Якщо пацієнт помер, то родичі відповідали на запитання, зазначивши причину смерті.

Усі пацієнти, перебуваючи в стаціонарі, отримували антигіпертензивну терапію.

Зазначені несприятливі події (ІМ, інсульт, нестабільна стенокардія, що потребували госпіталізації, ниркова недостатність, серцева недостатність, вперше виявлений цукровий діабет, госпіталізація з іншої серцево-судинної причини (аневризма аорти, аорто-коронарне шунтування, нестабільна стенокардія тощо) або смерть приймали за комбіновану кінцеву точку (ККТ).

Статистичну обробку результатів проводили після створення бази даних у системі Microsoft Excel за допомогою програм, інтегрованих у цю систему, та програми SPSS 21.0. Порівняння середніх величин у групах здійснювали за допомогою незалежного двовідбіркового t-тесту після перевірки рядів на нормальність розподілу величин. Порівняння статистичної значущості різниці між групами з непараметричним розподілом (відсоткові показники) проводили за тестом Манна — Уїтні. Вплив чинників на частоту розвитку несприятливих подій визначали при уніваріантному статистичному аналізі Мантеля — Хенсзеля з розрахунком відношення шансів (ВШ) при статистично значущому 95 % довірчому інтервалі (95 % ДІ). Для визначення незалежності виявлених чинників проведено уніваріантний та мультиваріантний Сох-регресійний статистичний аналіз з розрахунком нестандартизованого та стандартизованого ВШ при статистично значущому 95 % ДІ.

Результати

Смерть або ККТ зареєстровано в 141 (26,9 %) випадку: ІМ розвинувся у 21 (4,0 %) пацієнта, інсульт — у 33 (6,3 %), нестабільна

стенокардія — у 34 (6,4 %), термінальна стадія ниркової недостатності — у 6 (1,1 %), верифікована серцева недостатність — у 16 (3,1 %), цукровий діабет — у 20 (3,8 %), смерть від усіх причин — у 44 (8,4 %), з них у 4 пацієнтів причина смерті невідома, у 5 — онкологія. Кількість госпіталізацій із серцево-судинних причин — 134 (25,6 %).

Для виявлення чинників, що статистично значущо впливали на частоту виникнення ККТ, проведено порівняння середніх величин показників, які вивчали, у групах пацієнтів із виникненням ККТ та без неї. Установлено, що групи статистично значущо відрізнялися за віком, тривалістю АГ, рівнем САТ при госпіталізації та виписуванні зі стаціонару, ПАТ, а також за розмірами (ЛП, ФВ, ТМШП, ТЗС, ВТС, ІММЛШ, кількістю еритроцитів, рівнем гемоглобіну, гематокриту, кількістю балів за Естесом, ЧСС, ДІ, середнім денним ПАТ (табл. 2). Зазначені показники були статистично значущо гіршими в групі пацієнтів, у яких розвинулася ККТ. Крім того, у пацієнтів цієї групи в анамнезі частіше траплявся цукровий діабет (12,8 і 7,8 %, p = 0,083), ІХС (46,1 та 31,1 %, p = 0,001), ІМ (19,1 і 8,4 %, p = 0,001), інсульт (17 та 7,8 %, p = 0,002) і серцева недостатність (25,5 та 16,7 %, p = 0,023).

У подальшому проведено дискриптивний аналіз Мантеля — Хенсзеля, який виявив основні чинники, наявність яких статистично значущо була пов'язана з виникненням ККТ (табл. 3). Частота виникнення ККТ статистично значущо збільшувалася на 77 % у пацієнтів віком понад 55 років, на 60 % — за тривалості АГ > 5 років, на 78 % — при рівні САТ ≥ 160 мм рт. ст. при госпіталізації до стаціонару, у 2,3 разу — при рівні САТ ≥ 160 мм рт. ст. (у пацієнтів із резистентною АГ) при виписуванні зі стаціонару, на 85 % — при рівні ПАТ ≥ 64 мм рт. ст. при виписуванні зі стаціонару. Рівень ДАТ ні при госпіталізації в клініку, ні при виписуванні зі стаціонару не мав статистично значущого самостійного значення для виникнення несприятливих подій в обстежених хворих. На частоту виникнення ККТ статистично значущо впливала наявність серцево-судинних захворювань в анамнезі (ІМ, ІХС, інсульт) та ознак серцевої недостатності на момент госпіталізації. Наявність цукрового діабету збільшувала частоту виникнення ККТ на 70 % (p = 0,085; 95 % ДІ 1,3—2,9). Наявність фібриляції передсердь (хронічної або пароксизмальної) не мала статистично значущого значення для прогнозу в обстежених хворих.

Із показників внутрішньосерцевої гемодинаміки найбільш значущими виявилися збільшені розміри ЛП та КСО, знижена ФВ, збільшена ТМШП (> 1,2 см), ІММЛШ 137 г/м². Ця величина ІММЛШ отримана емпірично при покроковому аналізі Мантеля — Хенсзеля. Починаючи з рівня ≥ 137 г/м², вплив цього показника на прогноз був статистично значущим. Крім того, частоту виникнення ККТ статистично значущо збільшувала в 3,47 разу наявність ЕКГ-ознак гіпертрофії ЛШ за Естесом (кількість балів > 3). Зменшення кількості еритроцитів ($< 3{,}9 \cdot 10^{12}$/л (отримано емпірично при покроковому аналізі)) у 2,87 разу також статистично значущо збільшувало частоту виникнення ККТ. У цій вибірці ДМАТ проведено 45 пацієнтам: ДІ ДАТ і ДІ САТ < 10 % та середній денний ПАТ ≥ 64 мм рт. ст. статистично значущо збільшували частоту виникнення ККТ відповідно в 4,5, 4,3 та 6,1 разу.

Стать, причина АГ, наявність шкідливих звичок, КДО ЛШ, тип гіпертрофії ЛШ, початковий рівень креатиніну в сироватці крові, вміст загального холестерину і тригліцеридів, наявність протеїнурії та інші ЕКГ-показники не були статистично значущо пов'язані з виникненням ККТ.

Проведено регресійний аналіз, в якому виявлено чинники, що статистично значущо впливали на

Таблиця 2. Середні величини показників (M ± m)

Показник	ККТ (n = 141)	Без ККТ (n = 383)
Вік, роки	57,0 ± 1,0	52,20 ± 0,65***
Тривалість АГ, роки	11,20 ± 0,64	9,50 ± 0,39*
САТ при госпіталізації, мм рт. ст.	182,80 ± 2,59	173,6 ± 1,5**
САТ при виписуванні, мм рт. ст.	140,7 ± 1,4	135,40 ± 0,87**
ПАТ, мм рт. ст.	63,5 ± 1,9	48,7 ± 2,3***
Розмір ЛП, мм	37,90 ± 0,54	36,30 ± 0,26**
ФВ ЛШ, %	55,20 ± 0,87	58,10 ± 0,49**
ТМШП, см	1,400 ± 0,026	1,30 ± 0,01**
ТЗС, см	1,350 ± 0,019	1,29 ± 0,01**
ВТС, од	0,540 ± 0,008	0,520 ± 0,005
ІММЛШ, г/м²	201,4 ± 7,7	171,1 ± 3,5***
Еритроцити, 10^{12}/л	4,70 ± 0,05	4,800 ± 0,029*
Гемоглобін, г/л	135,50 ± 1,35	139,10 ± 0,85*
Гематокрит, %	39,50 ± 0,57	41,10 ± 0,45*
Індекс Соколова, мм	26,5 ± 1,0	24,20 ± 0,64
ЧСС на етапі 50 Вт при ВЕМ, за 1 хв	87,7 ± 3,1	99,6 ± 2,2
ДІ САТ, %	3,5 ± 2,3	8,50 ± 1,24
ДІ ДАТ, %	6,4 ± 3,0	13,3 ± 1,4
Денний ПАТ, мм рт. ст.	68,2 ± 3,8	57,8 ± 1,9*

Примітка. * p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001.
ВЕМ — велоергометрія.

Таблиця 3. Нестандартизований та стандартизований ризики виникнення кінцевих точок дослідження

Чинник	Нестандартизоване ВШ (критерій Мантеля—Хенсзеля)	Стандартизоване ВШ за віком (регресія Кокса)	Стандартизоване ВШ (регресія Кокса)
Вік > 55 років	1,77 (1,2—2,62)**	–	НД
Тривалість АГ > 5 років	1,6 (1,017—2,57)*	НД	НД
САТ при госпіталізації > 160 мм рт. ст.	1,794 (1,077—2,99)*	НД	НД
САТ при виписуванні > 160 мм рт. ст.	2,3 (1,38—3,8)***	1,837 (1,25—2,73)**	НД
ПАТ > 64 мм рт. ст.	1,848 (1,237—2,83)**	1,657 (1,235—2,732)	2,267 (1,066—4,82)[1]
ІМ в анамнезі	2,59 (1,49—4,52)***	1,974 (1,29—3,016)**	НД
ІХС в анамнезі	1,89 (1,278—2,818)**	НД	НД
Інсульт в анамнезі	2,4 (1,35—4,28)**	1,864 (1,199—2,899)**	НД
Серцева недостатність	1,7 (1,1—2,7)*	НД	НД
Розмір ЛП перевищує норму	1,595 (1,02—2,34)	1,47 (0,969—2,237) p = 0,07	НД
КСО > 35 мл	1,8 (1,05—3,13)*	НД	НД
ФВ < 50 %	1,74 (1,23—3,13)*	1,675 (1,121—2,502)	НД
ФВ < 40 %	3,29 (1,72—4,83)**	2,56 (1,486—4,41)***	4,098 (1,367—12,289)[1]
ТМШП > 1,2 см	1,965 (1,1—3,5)**	1,67 (0,989—2,822)	4,757 (0,878—25,78)[1]
ІММЛШ > 137 г/м^2	1,78 (1,04—3,065)	1,896 (0,977—3,676)	1,099 (0,985—1,11)[1]
Кількість балів за Естесом > 3	3,47 (1,9—6,19)	2,51 (1,549—4,067)***	1,198 (1,024—1,402)[1]
Еритроцити в крові < 3,9 · 10^{12}/л	2,87 (1,17—7,068)*	НД	НД
ЧСС на етапі 50 Вт при ВЕМ < 90 за 1 хв	4,8 (0,89—26,1)	НД	НД
ДІ ДАТ < 10 %	4,51 (1,039—20,1)*	4,505 (1,17—17,286)*	6,566 (1,202—35,8)*
ДІ САТ < 10 %	4,268 (0,809—22,47)	НД	НД
Денний ПАТ > 64 мм рт. ст.	6,1 (0,996—37,49)*	5,685 (1,068—30,1)*	7,01 (1,229—39,9)*[2]

Примітка. У дужках наведено 95 % ДІ. * p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001. НД — не достовірно.
[1] Стандартизований за статистично значущими при попередньому аналізі чинниками: віком, наявністю в анамнезі ІМ та/або інсульту, рівнем САТ і ДАТ при виписуванні, рівнем ПАТ при виписуванні, розмірами ЛП, ФВ, ТМШП, ІММЛШ, кількістю балів за Естесом.
[2] Стандартизований за віком, рівнем САТ при виписуванні, рівнем середнього денного ПАТ і ДІ ДАТ.

частоту виникнення несприятливих подій незалежно від віку пацієнта (див. табл. 3). Тривалість АГ була тісно пов'язана з віком пацієнтів та самостійного значення не мала. Рівень САТ при госпіталізації в стаціонар також не мав статистично значущого значення для прогнозу. Лише САТ ≥ 160 мм рт. ст. і ПАТ ≥ 64 мм рт. ст. при виписуванні зі стаціонару статистично значущо на 84 та 66 % підвищували ризик виникнення ККТ. Таким чином, резистентна до лікування АГ була визначальним чинником у розвитку ККТ. Рівень ДАТ самостійного значення для прогнозу в нашій вибірці пацієнтів не мав. Лише при стандартизації за віком разом із САТ вплив ДАТ був статистично значущим (ВШ 0,987; p = 0,011). Наявність ІХС та ознак серцевої недостатності також не мала самостійного значення (з віком збільшується частота виникнення цих патологічних станів). Навпаки, наявність ІМ в анамнезі та перенесений інсульт зберігали прогностичне значення при стандартизації за віком. Також були статистично значущими за впливом на частоту виникнення ККТ такі показники, як збільшений розмір ЛП, знижена (< 40 %) ФВ, збільшена ТМШП та ІММЛШ, ДІ ДАТ < 10 % та середній денний ПАТ ≥ 64 мм рт. ст.

За даними регресійного аналізу (див. табл. 3), незалежними чинниками, пов'язаними з виникненням ККТ, були ФВ < 40 %, офісний ПАТ ≥ 64 мм рт. ст., ТМШП ≥ 1,2 см, ІММЛШ ≥ 137 г/м^2. Інші важливі чинники, такі як вік, ІМ та інсульт в анамнезі, збільшений розмір ЛП і САТ ≥ 160 мм рт. ст. при виписуванні зі стаціонару, не мали самостійного значення. Оскільки ДМАТ проведено лише 45 пацієнтам, мультифакторний аналіз для показників ДМАТ здійснювали в іншій статистично значущій моделі (p = 0,03), що містила такі чинники, як вік, рівень САТ при виписуванні, рівень середнього денного ПАТ і ДІ ДАТ, антигіпертензивну терапію. Найбільш значущими були такі показники ДМАТ, як ДІ та денний ПАТ. При значенні ДІ ≤ 10 % частота розвитку ККТ зростала в 6,5 разу, а при величині денного ПАТ при ДМАТ ≤ 64 мм рт. ст. — у 7 разів.

Таким чином, показники ДМАТ для прогнозу мали самостійне, незалежне від віку та рівня офісного САТ значення.

Основними незалежними чинниками ризику виникнення ККТ в обстежених хворих були рівень досягнутого на тлі терапії офісного ПАТ ≥ 64 мм рт. ст., знижена ФВ ЛШ (< 40 %), ТМШП > 1,2 см, ознаки гіпертрофії ЛШ (ІММЛШ 137 г/м^2), кількість балів за Естесом > 3, недостатнє зниження ДАТ у нічний період (< 10 %), середній денний ПАТ 64 мм рт. ст. За результатами мультиваріантного регресійного аналізу в достовірній моделі (p = 0,007) серед стандартизованих за терапією чинників статистично значуще значення мали рівень офісного ПАТ ≥ 64 мм рт. ст. при виписуванні, знижена (< 40 %) ФВ ЛШ. Антигіпертензивні препарати статистично значущо не впливали на прогноз у цій моделі. Отже, для прогнозу більше значення мало зниження АТ як таке. Це підтверджується результатами іншого аналізу в моделі, де такі показники, як середній денний ПАТ і ДІ ДАТ, були стандартизовані за терапією (статистична значущість моделі — 0,02). Виявилося, що у разі порушення добового профілю АТ (ДІ ДАТ < 10 %) або якщо середній денний ПАТ > 64 мм рт. ст., суттєво зростав ризик виникнення ККТ (відповідно в 6,34 та 7,2 разу, p = 0,04 і p = 0,026 (95 % ДІ 1,089—37,3 та 1,26—41,1) незалежно від того, який препарат призначали надалі.

Обговорення

У нашій роботі виявлено чинники ризику виникнення несприятливих подій у пацієнтів із АГ після стаціонарного лікування. Із них виділено чинники, незалежні від інших: офісний ПАТ ≥ 64 мм рт. ст., ФВ ЛШ < 40 %, ТМШП ≥ 1,2 см, ІММЛШ 137 г/м^2, кількість балів за Естесом > 3, середній денний ПАТ при ДМАТ ≥ 64 мм рт. ст., ДІ ДАТ < 10 %. За даними літератури, ці чинники також визначені в інших дослідженнях. Так, підвищення ризику виникнення несприятливих подій у пацієнтів із ФВ < 40 % виявлено в дослідженнях SOLVD, TRACE, SAVE, за наявності гіпертрофії ЛШ за даними ЕКГ. У дослідженні D. W. Brown і співавт. показано, що наявність ЕКГ-ознак гіпертрофії ЛШ незалежно від віку та рівня АТ підвищує імовірність серцево-судинної смерті вдвічі. R. Devereux та співавт. зазначають, що наявність гіпертрофії ЛШ за даними ЕхоКГ (збільшення на 1 мм товщини стінки ЛШ у хворих з АГ) може асоціюватися із семиразовим зростанням ризику смерті [4, 7, 15—18, 25—27, 29, 33]. На відміну від дослідження R. Devereux та співавт. ми не виявили статистично значущого впливу типу ремоделювання ЛШ на прогноз [7]. У дослідженні P. Verdecchia та співавт. кількість кардіоваскулярних подій на 100 пацієнтів на рік зростала при рівні офісного ПАТ > 65 мм рт. ст. та середньодобового ПАТ > 53 мм рт. ст. [30]. У нашому дослідженні через малу вибірку статистично значущим був лише вплив середнього денного АТ і ПАТ ≥ 64 мм рт. ст. Цей вплив не залежав від віку, показників офісного АТ, групи призначених антигіпертензивних препаратів. Якщо взяти достовірну модель, яка б містила такі показники, як офісний САТ, ДАТ, офісний ПАТ, ДІ ДАТ і денний ПАТ, то статистично значущо збільшувалася частота виникнення ККТ при величині середнього денного ПАТ ≥ 64 мм рт. ст. (у 5,88 разу, p = 0,065; 95 % ДІ 0,89—38,6) та ДІ ДАТ < 10 %— (у 8,89 разу, p = 0,035; 95 % ДІ 1,17—67,42). Таким чином, зазначені показники ДМАТ мали незалежне від показників офісного вимірювання АТ значення для прогнозування перебігу захворювання.

За даними інших досліджень, офісний САТ має значення для розвитку серцево-судинних ускладнень [6, 7, 11, 15—17, 19, 21, 24]. У нашому дослідженні негативно на прогноз впливав більшою мірою рівень САТ при виписуванні зі стаціонару, ніж САТ при госпіталізації, тобто для запобігання несприятливим подіям у хворих на АГ, які перебувають на лікуванні, насамперед мало значення зниження САТ до оптимального рівня, а не ступінь підвищення АТ до лікування. Безумовно, негативне прогностичне значення мала наявність резистентної АГ у наших пацієнтів. Відсутність самостійного значення для прогнозу рівня ДАТ не узгоджується із загальноприйнятим уявленням. У дослідженні HOT (18 790 пацієнтів з АГ) продемонстровано, що нижчий рівень ДАТ досягнуто, то менша частота виникнення несприятливих подій [11]. Проте в літературі ми виявили дані кількох великих досліджень, результати яких узгоджуються з отриманими нами даними. Так, R. Pastor-Barriuso та співавт. прослідкували 15-річну смертність у 7830 здорових осіб [24]. Виявилося, що смертність мала лінійну залежність від рівня САТ незалежно від віку пацієнтів. Залежність від рівня ДАТ мала різний характер у пацієнтів старше та молодше 65 років. Так, у молодих осіб збільшення ДАТ призводило до збільшення смертності незалежно від ПАТ. В осіб віком понад 65 років взаємозв'язок між ДАТ і частотою смерті мав J-подібний характер: при фіксованому ДАТ підвищення САТ (і відповідно ПАТ) асоціювалося зі збільшенням ризику, тоді як при фіксованому САТ збільшення ДАТ (і зменшення ПАТ) до 80—90 мм рт. ст. спричиняло зменшення ризику, а ДАТ > 80—90 мм рт. ст. — збільшення ризику.

У дослідженні K. Miura та співавт. (28 360 учасників, зокрема хворі на АГ) показано, що рівень ДАТ найбільше впливав на частоту смерті в осіб середнього віку (40—59 років), тоді як в осіб інших вікових категорій більше значення мали ПАТ і САТ [21]. У ретроспективному спостереженні за 129 хворими на АГ найбільше прогностичне значення щодо виникнення інсульту мали САТ і ПАТ [19]. При підвищеному ДАТ збільшувалася лише частка геморагічних інсультів. У дослідженні HOT рівень ДАТ не мав статистично значущого впливу на частоту виникнення інсультів [11].

I. Figliuzzi та співавт. вивчали досягнення кількох терапевтичних цілей для профілактики серцево-судинних захворювань (ретроспективний аналіз реальної практики в Італії). Вони проаналізували дані 7158 дорослих амбулаторних пацієнтів (середній вік — (57,7 ± 5,3) року, ІМТ — (28,3 ± 5,0) кг/м², офісний АТ — (36,0 ± 14,3/ 82,2 ± 8,3) мм рт. ст., загальний холестерин — (212,7 ± 40,7) мг/дл), з них 2029 (45,2 %) пацієнтів із низьким серцево-судинним ризиком за SCORE, 1730 (24,2 %) — із проміжним і 731 (16,3 %) — з високим та дуже високим. Збільшення ризику за SCORE незалежно асоціювалося із поганим досягненням цільового рівня ДАТ < 90 мм рт. ст. (ВШ 0,852; 95 % ДІ 0,822—0,882), холестерину ліпопротеїнів низької густини < 130 мг/дл (ВШ 0,892; 95 % ДІ 0,861—0,924), холестерину ліпопротеїнів високої густини > 40 (чоловіки)/ > 50 (жінки) мг/дл (ВШ 0,926; 95 % ДІ 0,895—0,9558), тригліцеридів < 160 мг/дл (ВШ 0,925; 95 % ДІ 0,895—0,957) та ІМТ < 25 кг/м² (ВШ 0,8888; 95 % ДІ 0,851—0,926), навіть після коригування на цукровий діабет, функції нирок і фармакотерапію (p < 0,001). Автори дійшли висновку, що особи з високим та дуже високим рівнем серцево-судинного ризику за SCORE в Італії не досягли рекомендованих терапевтичних цілей в умовах реальної клінічної практики [9].

Обмеження дослідження

За ККТ при первинному аналізі приймали всі несприятливі події, що виникали у хворих, зокрема цукровий діабет, нестабільну стенокардію, смерть від інших, ніж серцево-судинні, причин. В інших дослідженнях виділяли первинну ККТ (найчастіше ІМ, інсульт, серцево-судинна смерть), за якою проводили первинний аналіз, та вторинну ККТ (нестабільна стенокардія, серцева і ниркова недостатність, цукровий діабет). Можливо, ми отримали б дещо інші результати, якби проводили аналіз із таким розподілом кінцевих точок. Другим обмеженням нашого дослідження було те, що розвиток несприятливих подій оцінювали на підставі АТ при виписуванні зі стаціонару. За результатами нашого анкетування, 72 % хворих у подальшому змінювали терапію, і здебільшого ці зміни були неадекватними — рівень АТ оптимально не контролювався, тобто, хоча рівень АТ при виписуванні виявився статистично значущим чинником ризику розвитку несприятливих подій, на частоту виникнення ККТ впливала також заміна антигіпертензивних препаратів.

Висновки

Резистентність до антигіпертензивної терапії є визначальним чинником несприятливого перебігу АГ: частота несприятливих подій (ІМ, інсульту, нестабільної стенокардії, серцевої недостатності, ниркової недостатності, смерті, госпіталізацій з інших серцево-судинних подій, цукрового діабету) у пацієнтів із резистентною АГ збільшувалася в 2,3 разу.

Важливими чинниками, пов'язаними з виникненням несприятливих подій (ККТ) у хворих на АГ також були вік, рівень САТ і ПАТ при виписуванні зі стаціонару, наявність постінфарктного кардіосклерозу, інсульту в анамнезі, збільшений розмір ЛП, знижена ФВ ЛШ, збільшена ТМШП, ІММЛШ > 137 г/м², порушений добовий профіль ДАТ, рівень середнього денного ПАТ > 64 мм рт. ст.

Незалежними від інших чинників ризику виникнення ККТ були рівень офісного ПАТ при виписуванні зі стаціонару ≥ 64 мм рт. ст., знижена ФВ ЛШ (< 40 %), ТМШП > 1,2 см, величина ІММЛШ ≥ 137 г/м², зниження ДАТ у нічний період < 10 %, середній денний ПАТ при ДМАТ ≥ 64 мм рт. ст.

Не виявлено статистично значущого впливу антигіпертензивних препаратів на частоту виникнення ККТ. Для прогнозу обстежених хворих більше значення мав факт зниження АТ.

Перспективи подальших досліджень. Слід провести аналіз з розподілом на первинну (виникнення гострого ІМ, інсульту чи серцево-судинної смерті) та вторинну кінцеві точки (госпіталізація з приводу погіршення серцевої недостатності, розвиток нових випадків цукрового діабету, нестабільної стенокардії).

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження, редагування — Г. Д. Р., Ю. М. С.; збір та опрацювання матеріалу, написання тексту — Г. Д. Р., О. Л. Р.

Список літератури

1. Kovalenko VM, Lutay MI, Sirenko YuM, Sichov OS, eds. Cardiovascular disease. Classification, diagnostic standards and treatment, 5th ed. Morion; 2021 [in Ukrainian].
2. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). JAMA. 2002;288 (23):2998-3007. doi: 10.1001/jama.288.23.2998.
3. Bacharova L, Estes EH. Left Ventricular Hypertrophy by the Surface EC. G. J Electrocardiol. 2017;50(6):906-8. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2017.06.006.
4. Brown DW, Giles WH, Croft JB. Left ventricular hypertrophy as a predictor of coronary heart disease mortality and the effect of hypertension. Am Heart J. 2000;140(6):848-56. doi: 10.1067/mhj.2000.111 112.
5. Chalmers J. The 1999 WHO-ISH Guidelines for the Management of Hypertension. Med J Aust. 1999;171(9):458-9. doi: 10.5694/j.1326-5377.1999.tb123 747.x.
6. Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA, de Leeuw PW, Duprez DA, Fagard RH, Gheeraert PJ, Missault LH, Braun JJ, Six RO, Van Der Niepen P, O'Brien E; Office versus Ambulatory Pressure Study Investigators. Prognostic value of ambulatory blood-pressure recordings in patients with treated hypertension. N Engl J Med. 20 032;348 (24):2407-15. doi: 10.1056/NEJMoa022 273.
7. Devereux RB. Detection of left ventricular hypertrophy by M-mode echocardiography. Anatomic validation, standardization, and comparison to other methods. Hypertension. 1987;9 (2 Pt 2):II19-26. doi: 10.1161/01.hyp.9.2_pt_2.ii19.
8. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens. 2003;21(6):1011-53. doi: 10.1097/00004 872-200306 000-00 001.
9. Figliuzzi I, Presta V, Citoni B, et al. Achievement of multiple therapeutic targets for cardiovascular disease prevention: Retrospective analysis of real practice in Italy. Clin Cardiol. 2018;41(6):788-96. doi: 10.1002/clc.22 955.
10. Grajewski KG, Stojanovska J, Ibrahim EH, Sayyouh M, Attili A. Left ventricular hypertrophy: evaluation with cardiac MRI. Curr Probl Diagn Radiol. 2020;49(6):460-75. doi: 10.1067/j.cpradiol.2019.09.005.
11. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. Lancet. 1998;351 (9118):1755-62. doi: 10.1016/s0140-6736 (98)04 311-6.
12. Ioannidis JP. A. Diagnosis and treatment of hypertension in the 2017 ACC/AHA Guidelines and in the real world. JAMA. 2018;319(2):115-6. doi: 10.1001/jama.2017.19 672.
13. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, Lackland DT, LeFevre ML, MacKenzie TD, Ogedegbe O, Smith SC Jr, Svetkey LP, Taler SJ, Townsend RR, Wright JT Jr, Narva AS, Ortiz E. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). JAMA. 2014;311(5):507-20. doi: 10.1001/jama.2013.284 427.
14. Kanegae H, Oikawa T, Suzuki K, Okawara Y, Kario K. Developing and validating a new precise risk-prediction model for new-onset hypertension: The Jichi Genki hypertension prediction model (JG model). J Clin Hypertens (Greenwich). 2018;20(5):880-90. doi: 10.1111/jch.13 270.
15. Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. JAMA. 1996;275 (20):1571-6.
16. Kannel WB, Levy D, Cupples LA. Left ventricular hypertrophy and risk of cardiac failure: insights from the Framingham Study. J Cardiovasc Pharmacol. 1987;10 (Suppl 6):S135-40.
17. Kannel WB, Wolf PA, Verter J, McNamara PM. Epidemiologic assessment of the role of blood pressure in stroke: the Framingham Study. 1970. JAMA. 1996;276 (15):1269-78.
18. Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho KK. The progression from hypertension to congestive heart failure. JAMA. 1996;275 (20):1557-62.
19. Makino Y, Kawano Y, Minami J, Yamaguchi T, Takishita S. Risk of stroke in relation to level of blood pressure and other risk factors in treated hypertensive patients. Stroke. 2000;31(1):48-52. doi: 10.1161/01.str.31.1.48.
20. Mishchenko LA, Kolesnik TV, Khomazyuk TA, Sirenko YM, Fedorov SV, Wang W, Beaney T, Poulter NR, Zelenenka LI, Matova OO, Yevstigneeva O. May Measurement Month 2017-2019: an analysis of blood pressure screening results from Ukraine. Eur Heart J Suppl. 2022;24(Suppl F):F41-F44. doi: 10.1093/eurheartjsupp/suac035.
21. Miura K, Dyer AR, Greenland P, Daviglus ML, Hill M, Liu K, Garside DB, Stamler J; Chicago Heart Association. Pulse pressure compared with other blood pressure indexes in the prediction of 25-year cardiovascular and all-cause mortality rates: The Chicago Heart Association Detection Project in Industry Study. Hypertension. 2001;38(2):232-7. doi: 10.1161/01.hyp.38.2.232.
22. Okumura N, Kondo T, Matsushita K, et al. Associations of proteinuria and the estimated glomerular filtration rate with incident hypertension in young to middle-aged Japanese males. Prev Med. 2014;60:48-54. doi: 10.1016/j.ypmed.2013.12.009.
23. Ostchega Y, Zhang G, Hughes JP, Nwankwo T. Factors associated with hypertension control in US adults using 2017 ACC/AHA Guidelines: National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2016. Am J Hypertens. 2018;31(8):886-94. doi: 10.1093/ajh/hpy047.
24. Pastor-Barriuso R, Banegas JR, Damián J, Appel LJ, Guallar E. Systolic blood pressure, diastolic blood pressure, and pulse pressure: an evaluation of their joint effect on mortality. Ann Intern Med. 2003;139(9):731-9. doi: 10.7326/0003-4819-139-9-200311 040-00 007.
25. Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SA. V.E Investigators. N Engl J Med. 1992;327 (10):669-77. doi: 10.1056/NEJM199209033271 001.
26. SOLVD Investigators, Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB, Cohn JN. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. N Engl J Med. 1991;325(5):293-302. doi: 10.1056/NEJM199108013250 501.
27. SOLVD Investigators, Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB Jr, Cohn JN. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. N Engl J Med. 1992;327 (10):685-91. doi: 10.1056/NEJM199209033271 003.
28. Sundström J, Gulliksson G, Wirén M. Synergistic effects of blood pressure-lowering drugs and statins: systematic review and meta-analysis. BMJ Evid Based Med. 2018;23(2):64-9. doi: 10.1136/bmjebm-2017-110 888.
29. Torp-Pedersen C, Køber L, Carlsen J. Angiotensin-converting enzyme inhibition after myocardial infarction: the Trandolapril Cardiac Evaluation Study. Am Heart J. 1996;132 (1 Pt 2 Su):235-43. doi: 10.1016/s0002-8703 (96)90 559-1.
30. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Pede S, Porcellati C. Ambulatory pulse pressure: a potent predictor of total cardiovascular risk in hypertension. Hypertension. 1998;32(6):983-8. doi: 10.1161/01.hyp.32.6.983.
31. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement D, Coca A, De Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen S, Kreutz R, Laurent S, Lip GY. H., McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder R, Shlyakhto E, Tsioufis K, Aboyans V, Desormais I. 2018 Practice Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. Blood Press. 2018;27(6):314-40. doi: 10.1080/08037 051.2018.1527 177.
32. Wu J, Li T, Song X, et al. Prevalence and distribution of hypertension and related risk factors in Jilin Province, China 2015: a cross-sectional study. BMJ Open. 2018;8(3):e020 126. doi: 10.1136/bmjopen-2017-020 126.
33. Yildiz M, Oktay AA, Stewart MH, Milani RV, Ventura HO, Lavie C. J. Left ventricular hypertrophy and hypertension. Prog Cardiovasc Dis. 2020;63 (1). — P. 10—21. doi: 10.1016/j.pcad.2019.11.009.

G. D. Radchenko, O. L. Rekovets, Y. M. Sirenko

SI «National Scientific Centre „M. D. Strazhesko Institute of Cardiology of NAMS of Ukraine“», Kyiv

Prognosis and risk factors for the adverse course of the disease in patients with arterial hypertension and its resistant form

Arterial hypertension (AH) is expected to contribute to approximately 13 % of all deaths worldwide in the coming years.

Objective — to perform retrospective analysis of the factors of the adverse course of the disease in patients with hypertension who were treated in a specialized department for secondary and pulmonary hypertension of the «NSC M. D. The Strazhesko Institute of Cardiology, Clinical and Regenerative Medicine » NAMS of Ukraine.

Materials and methods. The analysis involved data from 524 patients who underwent the following standard examinations: measurement of office blood pressure (BP), 24h-hours BP monitoring, echocardiography, electrocardiography. All patients received a questionnaire in five years after discharge from the hospital. It included questions about previous adverse events (myocardial infarction, stroke, unstable angina that required hospitalization, kidney failure, heart failure, newly diagnosed diabetes, hospitalization for another cardiovascular reason (aortic aneurysm, coronary artery bypass grafting, unstable angina pectoris, etc.). In case of death of a patient, relatives filled in the questionnaire. Adverse events or death were considered as a combined end point (CEP) of the study.

Results. The following main factors, associated with the CEP occurrence in the examined patients, have been established: the age of the patient, systolic blood pressure level at discharge from the hospital, the level of pulse blood pressure (PBP) at discharge from the hospital, the presence of postinfarction cardiosclerosis, a history of stroke, increased size of the left atrium, reduced ejection fraction of the left ventricle, increased thickness of the interventricular septum, left ventricular myocardial mass index greater than 137 g/m^2, disturbed daily profile of diastolic blood pressure (DBP), average daytime PBP level ≥ 64 mm Hg. The following risk factors were independent from other factors of CEP occurrence: the level of office PBP at discharge from the hospital ≥ 64 mm Hg, reduced ejection fraction of the left ventricle (< 40 %), thickening of the interventricular septum > 1.2 cm, the mass index of the left ventricle > 137 g/m^2, a decrease in BP during the night period < 10 %, average daytime BP during daily monitoring blood pressure ≥ 64 mm Hg. Among the indicated factors, the following factors didn't depend on the administered therapy: office PBP level ≥ 64 mm Hg at discharge, left ventricular ejection fraction reduced by < 40 %, violation of the daily blood pressure profile (daily blood pressure index < 10 %) or average daily blood pressure higher than 64 mm Hg. Factors that significantly increased the CEP risk included systolic blood pressure level ≥ 160 mm Hg (patients with resistant AH) and PBP ≥ 64 mm Hg at discharge from the hospital; the CEP risk was increased by these factors was 84 and 66 %, respectively. No significant effects on the frequency of occurrence of the combined end point were established for any group of antihypertensive drugs.

Conclusions. Treatment-resistant hypertension was a determining factor in the development of the combined end point. The degree of arterial pressure decrease was more significant for prognosis than the type of antihypertensive agent that lowered it.

Keywords: risk factors, arterial hypertension, resistant hypertension, prognosis.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

Радченко ГД, Рековець ОЛ, Сіренко ЮМ. Прогноз та чинники ризику несприятливого перебігу захворювання у хворих з артеріальною гіпертензією та з її резистентною формою. Український терапевтичний журнал. 2023;1:13-21. http://doi.org/10.30978/UTJ2023-1-13.

Radchenko GD, Rekovets OL, Sirenko YM. Prognosis and risk factors for the adverse course of the disease in patients with arterial hypertension and its resistant form. Ukrainian Therapeutic Journal. 2023;1:13-21. http://doi.org/10.30978/UTJ2023-1-13. Ukrainian.

DOI http://doi.org/10.30978/UTJ2023-1-22
УДК 616.36-003.826+616.12-008.331.1]-002-078:57.088.6

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

Цитокіновий дисбаланс та прогресування змін паренхіми печінки у пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки та гіпертонічною хворобою

І. І. Тверезовська

Харківський національний медичний університет

Мета — визначити зв'язок між активністю прозапальних та протизапальних цитокінів і функціональними параметрами печінки у пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП) і гіпертонічною хворобою (ГХ) залежно від ступеня ураження паренхіми печінки.

Матеріали та методи. До дослідження було залучено 120 осіб, яких розподілили на три групи: 49 пацієнтів (67,3 % жінок) із НАЖХП і супутньою ГХ (основна група), 51 пацієнт (58,5 % жінок) з ізольованим перебігом НАЖХП (група порівняння) та 20 відносно здорових осіб (55,0 % жінок) контрольної групи. В основній групі стеатоз мали 55,1 % пацієнтів, стеатогепатит — 44,9 %, у групі порівняння — відповідно 58,8 та 41,2 %, ($\chi^2 = 0{,}141$, $p = 0{,}707$). Визначали індекс маси тіла, рівень аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), γ-глутамінтранспептідази (ГГТП), лужної фосфатази (ЛФ), інтерлейкіну-8 (ІЛ-8), ІЛ-10, індекс де Рітіса (співвідношення АСТ/АЛТ). Діагноз НАЖХП і ГХ установлювали відповідно до локальних та міжнародних рекомендацій. Ультразвукове обстеження печінки проводили за стандартною методикою натще.

Результати. Індекс маси тіла відповідав нормальній або підвищеній масі тіла: в основній групі — 27,8 [26,6; 28,5] кг/м², у групі порівняння — 7,3 [24,2; 28,3] кг/м², у контрольній групі — 24,3 [21,9; 26,0] кг/м² ($p < 0{,}001$ і $p = 0{,}004$ відповідно). Результати біохімічного аналізу показали статистично значуще ($p < 0{,}001$) переважання вмісту АЛТ і АСТ у пацієнтів зі стеатогепатитом порівняно з особами із стеатозом як в основній групі (АСТ — 56,5 [54,0; 57,0] ОД/л, АЛТ — 47,0 [44,5; 49,0] ОД/л), так і в групі порівняння (АСТ — 45,0 [43,0; 48,0] ОД/л, АЛТ 39,0 [35,0;42,0] ОД/л). При аналізі кореляційних взаємозв'язків у пацієнтів зі стеатогепатитом виявлено сильніші зв'язки між системним підвищенням артеріального тиску, рівнем цитокінів та функціональними параметрами печінки. У пацієнтів основної групи зі стеатогепатитом установлено обернено пропорційний зв'язок між рівнем АСТ та вмістом ІЛ-10 ($\rho = -0{,}588$; $p = 0{,}004$), ГГТП ($\rho = -0{,}407$ $p = 0{,}060$) і альбуміну ($\rho = -0{,}466$; $p = 0{,}069$), у пацієнтів групи порівняння зі стеатогепатитом — між рівнем діастолічного артеріального тиску та концентрацією ГГТП ($\rho = -0{,}490$; $p = 0{,}024$). Рівень ГГТП обернено пропорційно корелював з рівнем АСТ ($\rho = -0{,}508$; $p = 0{,}019$) і прямо пропорційно — з концентрацією ІЛ-8 та ІЛ-10 ($\rho = +0{,}438$; $p = 0{,}049$ та $\rho = +0{,}373$; $p = 0{,}096$). ІЛ-10 продемонстрував сильну обернено пропорційну кореляцію з рівнем альбуміну ($\rho = -0{,}604$; $p = 0{,}004$), ІЛ-8 — прямо пропорційну кореляцію з ІЛ-10 ($\rho = +0{,}431$; $p = 0{,}051$).

Висновки. Наявність супутньої ГХ у пацієнтів із НАЖХП асоціюється з активнішим її прогресуванням порівняно з особами з ізольованим перебігом НАЖХП. Кореляційний аналіз свідчить про поступове виснаження протизапального захисту та посилення прозапальної активності у міру прогресування змін паренхіми печінки, особливо у пацієнтів із коморбідним перебігом НАЖХП та ГХ. Це дає підставу розглядати ГХ як прогностично несприятливий чинник ризику розвитку та прогресування фіброзу паренхіми печінки.

Ключові слова:
неалкогольна жирова хвороба печінки, гіпертонічна хвороба, стеатоз, стеатогепатит, ІЛ-8, ІЛ-10.

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Тверезовська Ірина Іванівна

лікар-терапевт, аспірант кафедри внутрішньої медицини №1

E-mail: irenadler21@gmail.com

http://orcid.org/0000-0001-6661-8725

Отримано • *Received*
11/12/2022

Прийнято до друку • *Accepted*
15/01/2023

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) — це нозологічна одиниця, що об'єднує низку патологічних станів паренхіми печінки від стеатозу та стеатогепатиту (НАСГ) до цирозу печінки і гепатоцелюлярної карциноми [1, 5, 6, 9, 11, 13, 14, 16, 17, 20—22]. Діагноз НАСГ установлюють за наявності гістологічного підтвердження стеатозу та ушкодження гепатоцитів [22]. Підтвердження діагнозу НАЖХП та визначення її стадії потребує проведення гістологічного дослідження, яке не завжди є доступним та безпечним [5]. Тому актуальним є пошук неінвазивних методів оцінки стану паренхіми печінки.

Установлено, що НАЖХП є не лише незалежним чинником ризику розвитку кардіоваскулярної патології [1, 2], а й предиктором підвищеної смертності від серцево-судинних захворювань (ССЗ) [4, 13, 14, 22]. Артеріальна гіпертензія є актуальною медико-соціальною проблемою з огляду на високий ризик смертності від мозкових та серцево-судинних ускладнень [10]. Цю хворобу діагностовано у майже 1 млрд осіб з більшою частотою у віковій групі понад 65 років. Артеріальна гіпертензія асоційована з низкою метаболічних змін, зокрема з абдомінальним ожирінням, гіпертригліцеридемією, зниженою концентрацією ліпопротеїнів високої густини, інсулінорезистентністю та гіперурикемією [12].

Повністю не встановлено патогенетичних взаємозв'язків між НАЖХП та ССЗ, але наявні дані свідчать, що оксидантний стрес може відігравати вирішальну роль у цьому [21] поряд із інсулінорезистентністю, ендотеліальною дисфункцією, атерогенною дисліпідемією та надмірною експресією цитокінів [2, 14]. Вчасна діагностика субклінічного перебігу та ризику розвитку ССЗ у пацієнтів із НАЖХП є важливим аспектом ведення таких пацієнтів [4].

Жирова тканина завдяки підвищенню експресії адипокінів ініціює зміни імунологічної реактивності з формуванням хронічного запалення (активація макрофагів з подальшим вивільненням прозапальних цитокінів). Цей механізм є спільним для низки захворювань, зокрема для НАЖХП, цукрового діабету та ожиріння [3, 7]. Експресія прозапальних цитокінів у клітинах Купфера внаслідок хронічного ліпідного ураження спричиняє прогресування ураження паренхіми печінки зі стеатозу до стеатогепатиту. Ці зміни розглядають як безпосередній тригер фібротичних процесів у гепатоцитах [3].

У пацієнтів зі стеатогепатитом виникає суттєвий дисбаланс між прозапальною та протизапальною ланками імунної регуляції: спостерігається значне підвищення рівня прозапальних (інтерлейкін-8 (ІЛ-8), ІЛ-6 тощо) та зниження протизапальних (ІЛ-10, ІЛ-7 тощо) цитокінів. Інтерлейкін -8 запускає та значною мірою впливає на інтенсивність не лише лобулярного запалення, а й розвитку фіброзу гепатоцитів, тоді як ІЛ-10 формує протекторні механізми та статистично значущо асоціюється з меншим ступенем ураження клітин печінки та їх дисфункції [7, 15].

H. Fotbolcu та E. Zorlu [9] зазначають, що наявність фіброзу є важливим прогностичним чинником смертності. Фіброз значної частини печінки найбільше асоціюється з летальністю у пацієнтів із НАСГ [22]. A. Lonardo та співавт. [13] наголошують, що вік та запально-некротичні зміни є незалежними предикторами розвитку тяжкого фіброзу у пацієнтів із НАСГ [13].

Мета роботи — установити зв'язок між активністю прозапальних та протизапальних цитокінів і функціональними параметрами печінки у пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки та гіпертонічною хворобою залежно від ступеня ураження паренхіми печінки.

Матеріали та методи

До дослідження залучено 120 осіб: 100 пацієнтів з НАЖХП, з них 49 (основна група) мали супутню гіпертонічну хворобу (ГХ), а 51 пацієнт (група порівняння) — ізольований перебіг НАЖХП. Контрольну групу сформовано із 20 відносно здорових осіб. За співвідношенням статей групи були порівнянні ($\chi^2 = 1{,}219$; $p = 0{,}544$), у всіх групах переважали жінки: в основній групі — 67,3 %, у групі порівняння — 58,8 %, у контрольній групі— 55 %.

Пацієнти обстежених груп були порівнянні за віком. Медіана віку пацієнтів основної групи — 51,0 [45,0; 56,0] року, групи порівняння — 52,0 [47,0; 54,0] року, контрольної групи — 51,0 [45,0; 55,5] року. Не виявлено статистично значущої різниці ($p > 0{,}05$) між групами за цією ознакою.

Розподіл пацієнтів основної групи за ступенем та стадією ГХ був таким: 1-й ступінь мали 14 (28,6 %) пацієнтів, 2-й ступінь — 35 (71,4 %), 1-шу стадію — 16 (32,7 %), 2-гу стадію — 33 (67,3 %).

За клініко-анамнестичними та лабораторно-інструментальними даними в групі з коморбідним перебігом НАЖХП та ГХ стеатоз мали 27 (55,1 %) пацієнтів, стеатогепатит — 22 (44,9 %), у групі з ізольованим перебігом НАЖХП — відповідно 30 (58,8 %) і 21 (41,2 %, $\chi^2 = 0{,}141$; $p = 0{,}707$).

Діагноз НАЖХП установлювали згідно із локальними протоколами (Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «неалкогольний стеатогепатит» (2014) та Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах «неалкогольна

жирова хвороба печінки») та практичними рекомендаціями Європейської асоціації з вивчення захворювань печінки, Європейської асоціації з вивчення ожиріння (European Association for the Study of the Liver, European Association for the Study of Diabetes and European Association for the Study of Obesity «Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease», 2016), Американської асоціації з вивчення захворювань печінки (American Association for the Study of Liver Diseases «The Diagnosis and Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease», 2018), діагноз ГХ — згідно із локальними рекомендаціями (Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «артеріальна гіпертензія» (2012)) та за критеріями Європейського товариства кардіології та Європейського товариства гіпертензії (European Society of Cardiology and European Society of Hypertension Clinical Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension, 2018).

Під час дослідження дотримано усіх вимог законодавства України щодо проведення клінічних досліджень із залученням людини, Гельсинської декларації прав людини (1964) та Конвенції Ради Європи щодо захисту прав і гідності людини (Конвенція про права людини та біомедицину, ETS-164 від 4 квітня 1997 року з доповненнями від 12.01.1998, 24.01.2002 та 25.01.2005), зокрема додаткового протоколу до Конвенції про біомедичні дослідження від 25.01.2005 р. та Інтегрованого додатку з гармонізації належної клінічної практики (ICH GCP від 09.11.2016).

Пацієнтам груп дослідження та особам контрольної групи проведено анкетування для визначення залежності від алкоголю та диференційної діагностики НАЖХП з алкогольною жировою хворобою печінки — тест AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test).

Індекс маси тіла (ІМТ) розраховували за формулою: ІМТ = маса тіла (кг)/зріст (см)^2.

Індекс де Рітіса обчислювали за співвідношенням аспартатамінотрансферази (АСТ) і аланінамінотресферази (АЛТ).

Усім пацієнтам проводили визначення рівня АЛТ і АСТ за стандартною методикою (кінетичним методом). Вміст γ-глутамінтранспептидази (ГГТП) вимірювали ферментативно-колориметричним методом, лужної фосфатази (ЛФ), загального білка (ЗБ) і альбуміну — колориметричним методом, рівень ІЛ-8 та ІЛ-10 — за допомогою імунофлюоресцентного методу з використанням реактивів ElabScience (США).

Значення шкали FIB-4 розраховували за стандартною формулою з урахуванням значень АЛТ, АСТ та віку пацієнтів. Референсні показники згідно зі шкалою Ishak становили: 0—2,0 бали — мінімальний фіброз, 3,0—4,0 бали — помірний фіброз, 5,0—6,0 балів — тяжкий фіброз/цироз [19].

Ультразвукове дослідження печінки (УЗД) проводили за стандартною методикою натще з використанням апарату Samsung (Medison) SonoAce X8 (Південна Корея).

Статистичний аналіз отриманих даних виконано з використанням пакета прикладних програм Microsoft Excel та IBM SPSS 25.0.

Для кількісних змінних визначали медіану та значення нижнього та верхнього квартилів. Вірогідність відмінностей кількісних ознак у двох незалежних групах оцінювали з використанням U-тесту Манна — Уїтні. Якісні характеристики наведено в абсолютних та відносних величинах. Порівняння груп за якісними характеристиками проводили з використанням χ^2-тесту Пірсона, кореляційний аналіз — за допомогою рангової кореляції Спірмена. Порогова величина рівня статистичної значущості всіх розрахованих ознак $p = 0,05$.

Результати та обговорення

Аналіз ІМТ виявив відповідність показника нормальній або підвищеній масі тіла в усіх групах дослідження. Найбільшу медіану зафіксовано у пацієнтів основної групи (27,8 [26,6; 28,5] кг/м^2), найменшу — у контрольній групі (24,3 [21,9; 26,0] кг/м^2; $p < 0,001$). Пацієнти групи порівняння мали дещо меншу медіану ІМТ (27,3 [24,2; 28,3] кг/м^2), ніж пацієнти основної групи, різниця була статистично значущою ($p = 0,031$).

Медіанні показники систолічного артеріального тиску (САТ) пацієнтів основної групи були вищими, ніж у пацієнтів інших груп: 150,0 [145,0; 158,0] мм рт. ст. ($p = 0,012$), 125,0 [115,0; 130,0] та 120,0 [110,0; 120,0] мм рт. ст. ($p < 0,001$). Схожу тенденцію виявлено щодо показників діастолічного артеріального тиску (ДАТ): в основній групі — 90,0 [85,0; 90,0] мм рт. ст. ($p < 0,001$), у групі порівняння та контрольній групі — 80,0 [70,0; 80,0] мм рт. ст. ($p > 0,05$).

Оцінка за шкалою FIB-4 виявила наявність мінімального ризику фіброзу як в основній групі (1,97 [1,77; 2,25]), так і в групі порівняння (1,48 [1,34; 1,63], $p < 0,001$), але в основній групі у пацієнтів зі стеатогепатитом ризик помірного фіброзу був статистично значущо ($p = 0,038$) вище (2,06 [1,92; 2,35]), ніж у пацієнтів зі стеатозом (1,96 [1,72; 2,11]). Відповідні показники у пацієнтів групи порівняння становили 1,45 [1,34; 1,59] та 1,44 [1,35; 1,73] ($p > 0,05$).

Аналіз результатів біохімічної активності печінки продемонстрував, що медіанні рівні показників метаболічних порушень паренхіми

Таблиця 1. Біохімічна активність печінки залежно від наявності стеатозу та стеатогепатиту

Показник	НАЖХП та ГХ (n = 49)		НАЖХП (n = 51)	
	Стеатоз (n = 27)	Стеатогепатит (n = 22)	Стеатоз (n = 30)	Стеатогепатит (n = 21)
АЛТ, ОД/л	44,0 [43,0; 46,0]	47,0 [44,5; 49,0]*	35,0 [33,0; 37,3]	39,0 [35,0;42,0]*
АСТ, ОД/л	51,0 [49,0; 53,0]	56,5 [54,0; 57,0]**	40,0 [39,0; 41,0]	45,0 [43,0; 48,0]**
Індекс де Рітіса	1,15 [1,10; 1,21]	1,17 [1,15; 1,25]	1,14 [1,01; 1,18]	1,13 [1,08; 1,30]
ЛФ, ОД/л	286,0 [220,0; 326,7]	283,0 [211,2; 317,4]	196,8 [166,9; 237,6]	228,3 [195,7; 258,8]
ГГТП, ОД/л	93,0 [77,2; 105,6]	99,9 [72,3; 112,1]	65,3 [42,6; 73,0]	65,5 [53,6; 78,1]
Білірубін загальний, мкмоль/л	13,1 [11,8; 14,6]	14,0 [12,2; 18,6]	13,9 [12,0; 17,3]	12,6 [11,5; 15,1]
Білірубін прямий, мкмоль/л	3,7 [3,3; 4,5]	4,20 [3,0; 5,1]	4,0 [3,8; 5,2]	4,10 [3,40; 4,8]
Білірубін непрямий, мкмоль/л	9,3 [8,3; 10,5]	9,4 [8,4; 15,6]	10,0 [8,0; 13,0]	8,3 [7,1; 10,4]
ЗБ, г/л	63,0 [56,0; 70,0]	63,5 [58,3; 68,8]	65,0 [60,3; 71,0]	64,0 [56,5; 70,5]
Альбумін, г/л	44,5 [35,8; 49,0]	42,0 [38,0; 43,0]	39,5 [35,8; 44,0]	39,0 [36,0; 43,0]

Примітка. Статистично значуща різниця щодо пацієнтів зі стеатозом: * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$.

Таблиця 2. Рівень цитокінів залежно від наявності стеатозу та стеатогепатиту

Показник	НАЖХП та ГХ (n = 49)		НАЖХП (n = 51)	
	Стеатоз (n = 27)	Стеатогепатит (n = 22)	Стеатоз (n = 30)	Стеатогепатит (n = 21)
ІЛ-8, пг/мл	29,1 [24,9; 31,1]	32,5 [27,6; 40,7]	23,1 [18,9; 26,4]	21,9 [19,2; 24,4]
ІЛ-10, пг/мл	20,3 [17,9; 23,1]	20,7 [16,1; 26,0]	11,8 [10,4; 13,6]	12,1 [10,8; 14,0]

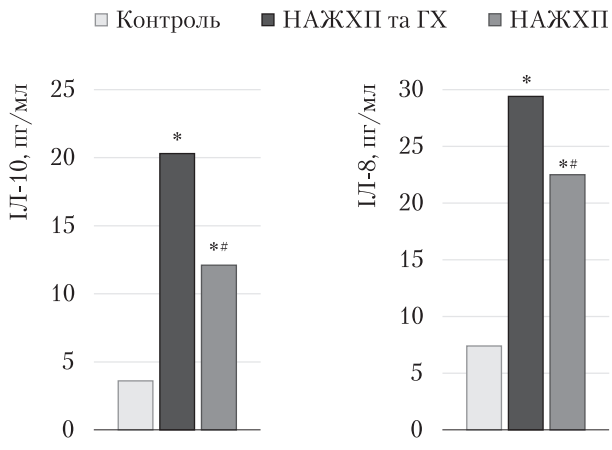
Примітка. Різниця між пацієнтами зі стеатозом та стеатогепатитом статистично незначуща за обома показниками ($p > 0,05$).

печінки (АЛТ і АСТ) статистично значущо ($p < 0,001$) переважали у пацієнтів зі стеатогепатитом щодо осіб зі стеатозом як в основній групі, так і в групі порівняння, а величина відношення АЛТ/АСТ — у пацієнтів зі стеатогепатитом основної групи з тенденцією до статистичної значущості (табл. 1). Показники холестазу статистично значущо не відрізнялись у підгрупах, хоча спостерігалась тенденція до переважання рівня ЛФ у пацієнтів зі стеатогепатитом групи порівняння.

Аналіз цитокінової активності виявив статистично значущу різницю між медіанними рівнями ІЛ-8 та ІЛ-10 в усіх групах дослідження (рис. 1). Найбільший рівень ІЛ-8 зареєстровано у пацієнтів основної групи — 29,4 [25,6; 34,9] пг/мл, найменший в осіб контрольної групи — 7,4 [6,7; 8,9] пг/мл ($p < 0,001$). Рівень ІЛ-10 був також найбільшим у пацієнтів основної групи — 20,3 [17,1; 24,4] пг/мл, а найменшим — в осіб контрольної групи — 3,6 [2,8; 5,0] пг/мл ($p < 0,001$).

Зіставлення медіанних рівнів цитокінів залежно від наявності стеатозу або стеатогепатиту (табл. 2) у пацієнтів основної групи та групи порівняння продемонструвало підвищення вмісту ІЛ-8 та ІЛ-10 у пацієнтів зі стеатогепатитом, окрім рівня ІЛ-8 у групі з ізольованим перебігом НАЖХП, але ці відмінності були статистично незначущими.

Кореляційний аналіз виявив у пацієнтів з коморбідним перебігом НАЖХП та ГХ і стеатозом (табл. 3) прямо пропорційну залежність між рівнем ДАТ і вмістом АЛТ ($\rho = +0,367$; $p = 0,060$) та ЛФ ($\rho = +0,437$; $p = 0,023$).



* Статистично значуща різниця щодо контрольної групи пацієнтів ($p < 0,001$). # Статистично значуща різниця щодо групи пацієнтів з НАЖХП та ГХ ($p < 0,001$).

Рис. 1. Рівень інтерлейкінів у групах дослідження

Таблиця 3. Кореляційні взаємозв'язки між артеріальним тиском, показниками стану печінки та рівнем інтерлейкінів у пацієнтів з коморбідним перебігом неалкогольної жирової хвороби печінки та гіпертонічної хвороби та стеатозом

Показник	Альбумін	ЗБ	АЛТ	АСТ	Де Рітіса	ЛФ	ГГТП	ІЛ-8	ІЛ-10
САТ	+0,132	+0,148	+0,061	–0,001	–0,199	+0,089	+0,121	–0,030	+0,229
ДАТ	+0,433	–0,371	+0,367	+0,128	–0,244	+0,437*	+0,004	+0,018	–0,245
Альбумін	—	+0,187	–0,075	+0,272	+0,234	+0,306	–0,399	+0,176	–0,286
ЗБ	+0,187	—	–0,140	+0,193	+0,218	–0,157	–0,168	–0,265	+0,206
АЛТ	–0,075	–0,140	—	+0,210	**–0,527***	+0,327	–0,094	–0,046	+0,046
АСТ	+0,272	+0,193	+0,210	—	**+0,650****	+0,132	–0,458*	+0,292	–0,080
Де Рітіса	+0,234	+0,218	**–0,527***	**+0,650****	—	–0,181	–0,391*	+0,331	+0,021
ЛФ	+0,306	–0,157	+0,327	+0,132	–0,181	—	+0,063	+0,307	+0,130
ГГТП	–0,399	–0,168	–0,094	–0,458	–0,391*	+0,063	—	–0,053	–0,095
ІЛ-8	+0,176	–0,265	–0,046	+0,292	+0,331	+0,307	–0,053	—	–0,023
ІЛ-10	–0,286	+0,206	+0,046	–0,080	+0,021	+0,130	–0,095	–0,023	—

Примітка. * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$.

Таблиця 4. Кореляційні взаємозв'язки між артеріальним тиском, показниками стану печінки та рівнем інтерлейкінів у пацієнтів з коморбідним перебігом неалкогольної жирової хвороби печінки та гіпертонічної хвороби та стеатогепатитом

Показник	Альбумін	ЗБ	АЛТ	АСТ	Де Рітіса	ЛФ	ГГТП	ІЛ-8	ІЛ-10
САТ	–0,113	–0,201	+0,314	+0,282	–0,090	–0,095	+0,077	+0,065	–0,291
ДАТ	+0,159	**+0,593***	+0,055	+0,033	–0,326	+0,107	–0,329	–0,258	–0,266
Альбумін	—	–0,074	–0,490	–0,466	+0,038	–0,266	–0,025	–0,285	+0,399
ЗБ	–0,074	—	–0,027	–0,348	**–0,528***	–0,251	–0,257	–0,381	+0,022
АЛТ	–0,490	–0,027	—	**+0,655***	**–0,539***	+0,166	–0,200	–0,102	–0,175
АСТ	–0,466	–0,348	**+0,655***	—	+0,153	+0,297	–0,407	+0,128	**–0,588***
Де Рітіса	+0,038	**–0,528***	**–0,539***	+0,153	—	+0,084	–0,009	+0,453*	–0,362
ЛФ	–0,266	–0,251	+0,166	+0,297	+0,084	—	+0,214	+0,069	–0,148
ГГТП	–0,025	–0,257	–0,200	–0,407	–0,009	+0,214	—	+0,120	+0,143
ІЛ-8	–0,285	–0,381	–0,102	+0,128	+0,453*	+0,069	+0,120	—	–0,385
ІЛ-10	+0,399	+0,022	–0,175	**–0,588***	–0,362	–0,148	+0,143	–0,385	—

Примітка. * $p < 0,05$.

У пацієнтів з коморбідним перебігом НАЖХП та ГХ і стеатогепатитом (табл. 4) виявлено обернено пропорційні зв'язки помірної сили між рівнем АСТ та вмістом ІЛ-10 ($\rho = –0,588$; $p = 0,004$), ГГТП ($\rho = –0,407$ $p = 0,060$) і альбуміну ($\rho = –0,466$; $p = 0,069$), а також між рівнями ІЛ-10 та ІЛ-8 ($\rho = –0,385$; $p = 0,077$) і між ІЛ-10 та індексом де Рітіса ($\rho = –0,362$; $p = 0,098$).

У пацієнтів із НАЖХП та стеатозом (табл. 5) рівень ІЛ-8 прямо пропорційно корелював з індексом де Рітіса ($\rho = +0,351$; $p = 0,057$), ІЛ-10 — з концентрацією ЛФ ($\rho = +0,441$; $p = 0,015$), ГГТП — з вмістом альбуміну ($\rho = +0,335$; $p = 0,071$), ЛФ — з рівнем ЗБ ($\rho = +0,303$; $p = 0,101$).

У пацієнтів з ізольованим перебігом НАЖХП та стеатогепатитом (табл. 6) зареєстровано обернено пропорційний зв'язок між рівнем ДАТ і вмістом ГГТП ($\rho = –0,490$; $p = 0,024$), між концентрацією ГГТП та вмістом АСТ ($\rho = –0,508$; $p = 0,019$) і прямо пропорційний між рівнями ГГТП та ІЛ-8 ($\rho = +0,438$; $p = 0,049$), ГГТП та ІЛ-10 ($\rho = +0,373$; $p = 0,096$), ГГТП та ЛФ ($\rho = +0,559$; $p = 0,008$), сильний обернено пропорційний — між вмістом ІЛ-10 та альбуміну ($\rho = –0,604$; $p = 0,004$), між рівнем ЗБ та альбуміну ($\rho = –0,452$; $p = 0,039$), прямо пропорційний — між концентрацією ЗБ і вмістом АЛТ ($\rho = +0,583$; $p = 0,005$), між рівнями ІЛ-8 та ІЛ-10 ($\rho = +0,431$; $p = 0,051$).

Таблиця 5. Кореляційні взаємозв'язки між артеріальним тиском, показниками стану печінки та рівнем інтерлейкінів у пацієнтів з ізольованим перебігом неалкогольної жирової хвороби печінки та стеатозом

Показник	Альбумін	ЗБ	АЛТ	АСТ	Де Рітіса	ЛФ	ГГТП	ІЛ-8	ІЛ-10
САТ	−0,039	+0,028	+0,015	−0,209	−0,200	−0,027	+0,200	−0,220	+0,217
ДАТ	+0,227	−0,039	+0,174	+0,062	−0,182	−0,142	−0,165	−0,148	+0,143
Альбумін	—	−0,232	+0,339	+0,406	−0,185	−0,238	+0,335	−0,185	−0,183
ЗБ	−0,232	—	−0,059	−0,185	+0,018	+0,303	−0,173	+0,147	+0,232
АЛТ	+0,339	−0,059	—	**+0,658****	**−0,538***	−0,253	−0,222	−0,001	+0,146
АСТ	+0,406	−0,185	**+0,658****	—	+0,144	−0,191	+0,116	+0,116	+0,103
Де Рітіса	−0,185	+0,018	**−0,538***	+0,144	—	+0,238	+0,405*	+0,351	+0,098
ЛФ	−0,238	+0,303	−0,253	−0,191	+0,238	—	−0,183	+0,040	+0,441*
ГГТП	+0,335	−0,173	−0,222	+0,116	+0,405*	−0,183	—	+0,156	−0,102
ІЛ-8	−0,185	+0,147	−0,001	+0,116	+0,351	+0,040	+0,156	—	+0,058
ІЛ-10	−0,183	+0,232	+0,146	+0,103	+0,098	+0,441*	−0,102	+0,058	—

Примітка. * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$.

Таблиця 6. Кореляційні взаємозв'язки між артеріальним тиском, показниками стану печінки та рівнем інтерлейкінів у пацієнтів з ізольованим перебігом неалкогольної жирової хвороби печінки та стеатогепатитом

Показник	Альбумін	ЗБ	АЛТ	АСТ	Де Рітіса	ЛФ	ГГТП	ІЛ-8	ІЛ-10
САТ	−0,248	−0,181	−0,359	−0,042	+0,270	+0,142	−0,235	−0,206	−0,035
ДАТ	−0,348	−0,038	−0,262	+0,180	+0,349	−0,157	−0,490*	−0,141	+0,303
Альбумін	—	−0,452*	−0,183	−0,069	+0,041	−0,304	−0,179	−0,311	**−0,604***
ЗБ	−0,452	—	**+0,583***	−0,067	−0,399	+0,131	+0,211	+0,026	+0,172
АЛТ	−0,183	**+0,583***	—	+0,106	**−0,758****	+0,167	+0,276	+0,271	+0,093
АСТ	−0,069	−0,067	+0,106	—	+0,421	−0,220	**−0,508***	−0,058	−0,354
Де Рітіса	+0,041	−0,399	**−0,758****	+0,421	—	−0,168	−0,337	−0,156	−0,185
ЛФ	−0,304	+0,131	+0,167	−0,220	−0,168	—	**+0,559***	+0,318	+0,253
ГГТП	−0,179	+0,211	+0,276	**−0,508***	−0,337	**+0,559***	—	+0,435*	+0,373
ІЛ-8	−0,311	+0,026	+0,271	−0,058	−0,156	+0,318	+0,435*	—	+0,431
ІЛ-10	**−0,604***	+0,172	+0,093	−0,354	−0,185	+0,253	+0,373	+0,431	—

Примітка. * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$.

Метааналіз крос-секційних досліджень, проведений S. Wu та співавт. [21], виявив більшу захворюваність на гіпертензію у пацієнтів із НАЖХП порівняно з особами без ураження печінки (відношення шансів (ВШ) 1,24 (95 % довірчий інтервал (ДІ) 1,14—1,36)). За даними метааналізу когортних досліджень, ризик розвитку гіпертензії також був вищим у пацієнтів із НАЖХП порівняно з особами без неї (ВШ 1,16 (95 % ДІ 1,06—1,27)).

Дослідження J. H. Ryoo та співавт. [18] виявило, що в 5-річний період спостереження у 17,3 % пацієнтів із НАЖХП розвинулася гіпертензія, зокрема у 14,4 % з легким ступенем тяжкості НАЖХП, 21,8 % з помірним ступенем та 30,1 % із середнім ступенем ($p < 0,001$). На думку авторів, ступінь тяжкості НАЖХП може бути незалежним предиктором поступового розвитку гіпертензії [18]. Аналіз 1521 пацієнта, проведений J. H. Huh та співавт. [10], виявив частоту розвитку гіпертензії 10,06 %. Пацієнти з гіпертензією були старші (середній вік — $(57,56 \pm 7,80)$ року, $p < 0,001$), мали більший ІМТ ($(25,03 \pm 2,87)$ кг/м^2), обвід талії ($(85,45 \pm 7,82)$ см) та масу тіла ($(62,79 \pm 9,46)$ кг) [10]. Середнє значення індексу жирової печінки у них становило $30,95 \pm 22,16$ порівняно із $21,69 \pm 20,15$ в інших пацієнтів ($p < 0,001$).

J. H. Ryoo та співавт. [18] зафіксували зростання середнього САТ і ДАТ у пацієнтів з різним ступенем НАЖХП. Так, САТ статистично значущо ($p < 0,001$) збільшувався зі зростанням ступеня тяжкості НАЖХП: в осіб з легким ступенем НАЖХП — (109,9 ± 10,7) мм рт. ст., з помірним — (112,0 ± 10,4) мм рт. ст., із середнім — (114,9 ± 10,2) мм рт. ст. Також виявлено статистично значуще ($p < 0,001$) збільшення ДАТ — відповідно (73,8 ± 7,0), (75,6 ± 6,8) і (76,1 ± 6,4) мм рт. ст. [18]. Вік пацієнтів статистично значущо зменшувався у міру збільшення ступеня тяжкості НАЖХП та становив у середньому (42,0 ± 6,9), (42,4 ± 6,6) і (40,9 ± 5,8) року відповідно [18]. Кореляційний аналіз, проведений у дослідженні J. H. Huh та співавт. [10], показав наявність прямо пропорційного слабкої сили зв'язку між показниками САТ і ДАТ та індексом жирової печінки (відповідно $r = 0,121$ ($p < 0,001$) та $r = 0,114$ ($p < 0,001$)).

У дослідженні T. Auguet та співавт. [3] показано, що у жінок з НАЖХП та ожирінням суттєво збільшується рівень як прозапальних цитокінів, так і протизапальних. Так, у групі жінок з нормально масою тіла вміст ІЛ-8 та ІЛ-10 становив 2,92 [1,81—3,46] і 1,33 [1,01—2,97] пг/мл відповідно, тоді як в осіб з морбідним ожирінням — 3,44 [2,67—4,29] пг/мл ($p = 0,010$) та 3,28 [1,51—6,49] пг/мл ($p < 0,001$). У пацієнток зі стеатогепатитом порівняно зі стеатозом зареєстрували значне перевищення лише за рівнем ІЛ-8 (відповідно 3,75 [3,11—5,16] та 3,61 [2,56—4,29] пг/мл, $p = 0,013$), але не концентрацією ІЛ-10 (3,36 [1,44—8,34] і 2,65 [1,78—4,59] пг/мл, $p = 0,960$), хоча медіана показника була вищою. Аналіз кореляційних зв'язків виявив прямо пропорційну залежність між рівнями ІЛ-8 та інших прозапальних цитокінів і гістохімічними змінами печінки, тоді як з ІЛ-10 таких асоціацій не встановлено. Автори зазначають, що саме ІЛ-8 у численних дослідженнях вважають провідним інтерлейкіном, який спричиняє прогресування стеатозу до стеатогепатиту. Його можна вважати маркером ступеня запалення печінки.

Дослідження H. T. Nga та співавт. [15] свідчить, що продукція ІЛ-10 адипоцитами відіграє важливу протекторну роль щодо процесів фіброзу у печінці. Установлено, що підвищена експресія цього цитокіну асоційована з меншим ступенем порушення функції та структури гепатоцитів, що розглядають як інгібувальний чинник активації зірчастих клітин печінки та наростання фіброзу. Рівень ІЛ-10 може бути одним із чинників ризику фіброзу печінки.

У дослідженні J. du Plessis та співавт. [7] визначено рівень ІЛ-8 у пацієнтів з різною стадією НАЖХП. Аналогічні зміни в цитокіновому профілі виявлено в інших дослідженнях. Так, у пацієнтів зі стеатозом вміст ІЛ-8 становив 1,7 [1,2—2,4] пг/мл, в осіб зі стеатогепатитом — 1,8 [1,3—2,5] пг/мл, у когорті пацієнтів зі стеатогепатитом та фіброзом — 3,3 [1,8—4,3] пг/мл. Виявлено слабку прямо пропорційну кореляцію між рівнем ІЛ-8 та стадією фіброзу ($r = +0,248$; $p = 0,02$). Це підтверджує отримані в нашому дослідженні дані щодо ролі ІЛ-8 у прогресуванні неалкогольного стеатозу до стеатогепатиту.

Метааналіз, проведений Y. Duan та співавт. [8], не показав статистично значущого збільшення рівня ІЛ-8 та ІЛ-10 у міру збільшення ступеня НАЖХП. Автори зазначили, що хоча в загальній вибірці асоціації між показниками були статистично незначущими, аналіз за підгрупами виявив обернено пропорційний зв'язок між рівнями цих цитокінів. Суттєві розбіжності між результатами досліджень можуть бути пояснені мультифакторною роллю зазначених цитокінів у патогенезі соматичної патології та їх залученням на різних рівнях індукції запальної реакції. Водночас, рівні ІЛ-10 були статистично достовірні та продемонстрували обернено пропорційну кореляцію зі стадіями перебігу НАЖХП, що підтверджує його роль як маркера прогнозування цього захворювання.

Висновки

Наявність супутньої ГХ у пацієнтів із НАЖХП асоціюється з активнішим її прогресуванням порівняно з особами з ізольованим перебігом НАЖХП.

Кореляційний аналіз свідчить про поступове виснаження протизапального захисту та посилення прозапальної активності у міру прогресування змін паренхіми печінки, особливо у пацієнтів із коморбідним перебігом НАЖХП та ГХ. Це дає підставу розглядати ГХ як прогностично несприятливий чинник ризику розвитку та прогресування фіброзу паренхіми печінки.

Дотримання етичних вимог. Проведення дослідження схвалено Комісією з етики та біоетики Харківського національного медичного університету. Під час усіх процедур цього дослідження дотримано етичних стандартів Гельсинської декларації 1975 року та її перегляду 2008 року, а також національного законодавства. Інформовану згоду на участь у дослідженні отримано від усіх пацієнтів.

Конфлікту інтересів немає. Додаткове фінансування відсутнє.

Список літератури

1. Adams LA, Anstee QM, Tilg H, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and its relationship with cardiovascular disease and other extrahepatic diseases. Gut. 2017;66(6):1138-53. doi: 10.1136/gutjnl-2017-313884.
2. Alexander M, Loomis A K, van der Lei J, Duarte-Salles T, Prieto-Alhambra D, Ansell D, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident acute myocardial infarction and stroke: findings from matched cohort study of 18 million European adults. BMJ 2019;367:l5367 doi:10.1136/bmj.l5367.
3. Auguet T, Bertran L, Binetti J, et al. Relationship between IL-8 circulating levels and TLR2 hepatic expression in women with morbid obesity and nonalcoholic steatohepatitis. Int J Mol Sci. 2020;21(11):4189. doi: 10.3390/ijms21114189].
4. Bedogni G, Bellentani S, Miglioli L, et al. The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. BMC Gastroentero. 2006;6(1):33. doi: 10.1186/1471-230X-6-33.
5. Cepero-Donates Y, Lacraz G, Ghobadi F, Rakotoarivelo V, Orkhis S, Mayhue M, Chen YG, Rola-Pleszczynski M, Menendez A, Ilangumaran S, Ramanathan S. Interleukin-15-mediated inflammation promotes non-alcoholic fatty liver disease. Cytokine. 2016 Jun;82:102-11. doi: 10.1016/j.cyto.2016.01.020. Epub 2016 Feb 8. PMID: 26868085.
6. Chacko KR, Reinus J, Chacko KR. Extrahepatic complications of nonalcoholic fatty liver disease. Clin Liver Dis. 2016;20(2):387-401. doi: 10.1016/j.cld.2015.10.004.
7. Du Plessis J, Korf H, Van Pelt J, et al. Pro-inflammatory cytokines but not endotoxin-related parameters associate with disease severity in patients with NAFLD. PLoS One. 2016;11(12):e0166048. doi: 10.1371/journal.pone.0166048.
8. Duan Y, Pan X, Luo J, et al. Association of inflammatory cytokines with non- alcoholic fatty liver disease. Front Immunol. 2022;13(1). doi: 10.3389/FIMMU.2022.880298/PDF.
9. Fotbolcu H, Zorlu E. Nonalcoholic fatty liver disease as a multisystemic disease. World J Gastroenterol. 2016;22(16):4079-90. doi: 10.3748/wjg.v22.i16.4079.
10. Huh JH, Ahn SV, Koh SB, et al. A prospective study of fatty liver index and incident hypertension: The KoGES-ARIRANG Study. PLoS One. 2015;10(1):e0143560. doi: 10.1371/journal.pone.0143560.
11. Jung TW, Yoo HJ, Choi KM. Implication of hepatokines in metabolic disorders and cardiovascular diseases. BBA Clin. 2016;52:108-13. doi: 10.1016/j.bbacli.2016.03.002.
12. Lírio LM, Forechi L, Zanardo TC, et al. Chronic fructose intake accelerates non-alcoholic fatty liver disease in the presence of essential hypertension. J Diabetes Complications. 2016;30(1):85-92. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2015.10.008.
13. Lonardo A, Bellentani S, et al. Epidemiological modifiers of non-alcoholic fatty liver disease: Focus on high-risk groups. Non-alcoholic Fatty Liver Disease Study Group. Dig Liver Dis. 2015;47(12):997-1006. doi: 10.1016/j.dld.2015.08.004.
14. Mikolasevic I, Milic S, Wensveen Turk T, et al. Nonalcoholic fatty liver disease — A multisystem disease? World J Gastroenterol. 2016;22(43):9488-505. doi: 10.3748/wjg.v22.i43.9488.
15. Nga HT, Moon JS, Tian J, et al. Interleukin-10 Attenuates liver fibrosis exacerbated by thermoneutrality. Front Med. 2021;8. doi: 10.3389/fmed.2021.672658.
16. Perumpail B. J, Khan MA, Yoo ER, et al. Clinical epidemiology and disease burden of nonalcoholic fatty liver disease. World J Gastroenterol. 2017;23(47):8263-76. doi: 10.3748/wjg.v23.i47.8263.
17. Polyzos SA, Kountouras J, Mavrouli M, Katsinelos P, Doulberis M, Gavana E, Duntas L. Selenoprotein P in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2019 Oct;127(9):598-602. doi: 10.1055/a-0811-9136. Epub 2019 Jan 9. PMID: 30625508.
18. Ryoo JH, Suh YJ, Shin HC, et al. Clinical association between non-alcoholic fatty liver disease and the development of hypertension. J Gastroenterol Hepatol. 2014;29(11):1926-31. doi: 10.1111/jgh.12643.
19. Taseen S, Nikita Ch, Dhiren K, et al. Non-invasive assessment of liver fibrosis and steatosis in end-stage renal disease patients undergoing renal transplant evaluation. Gastroenterology Research. 2021;14(4):244-51. doi: 10.14740/gr1445.
20. Van den Berg EH, Amini M, Schreuder TC, et al. Prevalence and determinants of non-alcoholic fatty liver disease in lifelines: A large Dutch population cohort. PLoS One. 2017;12(2):e0171502. doi: 10.1371/journal.pone.0171502.
21. Wu S, Wu F, Ding Y, Hou J, Bi J, Zhang Z. Association of non-alcoholic fatty liver disease with major adverse cardiovascular events: A systematic review and meta-analysis. Sci Rep. 2016 Sep 16;6:33386. doi: 10.1038/srep33386. PMID: 27633274; PMCID: PMC5026028.
22. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease — Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. Hepatology. 2016;64(1):73-84. doi: 10.1002/hep.28431.

I. I. Tverezovska

Kharkiv National Medical University

Cytokine imbalance and progression of changes in the liver parenchyma in patients with non-alcoholic fatty liver disease and essential hypertension

Objective — to determine the relationship between the activity of pro- and anti-inflammatory cytokines and liver functional parameters in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and hypertension (HTN), depending on the degree of liver parenchyma damage.

Materials and methods. The study included 120 people, divided into 3 groups: 49 patients (67.3 % women) with NAFLD and concomitant HTN (main group); 51 patients (58.5 % women) with isolated NAFLD (comparison group) and 20 relatively healthy individuals (55.0 % women and 45.0 % men) of the control group. In the main group, 55.1 % of patients had steatosis, 44.9 % had steatohepatitis. In the comparison group, 58.8 % had steatosis, 41.2 % had steatohepatitis ($\chi^2 = 0.141$, $p = 0.707$). The assessments included body mass index (BMI), levels of alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST), γ-glutamine transpeptidase, interleukin 8 and 10 (IL-8, IL-10), alkaline phosphatase (ALP), De Ritis index (AST/ALT ratio). The diagnosis of NAFLD and HTN was established in accordance with the local and international recommendations. Ultrasound examination of the liver was performed according to the standard method in fasting condition.

Results. Body mass index corresponded to the normal or increased body weight: in the main group — 27.8 [26.6; 28.5] kg/m^2 and 27.3 [24.2; 28.3] kg/m^2 in the comparison group, in the control group — 24.3 [21.9; 26.0] kg/m^2 ($p < 0.001$ and $p = 0.004$ respectively). The results of the biochemical analysis showed a significant ($p < 0.001$) predominance of AST and ALT in patients with steatohepatitis compared to patients with steatosis, both in the main/group (AST = 56.5 [54.0, 57.0] U/l and

ALT = 47.0 [44.5; 49.0] U/L, respectively), and in the comparison group (AST = 45.0 [43.0; 48.0] U/l and ALT 39.0 [35.0; 42.0] U/L, respectively). The analysis of correlational relationships in patients with steatohepatitis, stronger relationships were found, both between the systemic increase in blood pressure, and between the cytokine's levels and liver functional parameters. Thus, in patients of the main group with steatohepatitis, an inverse relationship was determined between the levels of AST and anti-inflammatory IL-10 ($\rho = -0.588$, $p = 0.004$), the levels of GGTP ($\rho = -0.407$ $p = 0.060$) and the levels of albumin ($\rho = -0.466$, $p = 0.069$). In patients of the comparison group and steatohepatitis, an inverse correlation was determined between the levels of diastolic blood pressure and GGTP ($\rho = 0.490$, $p = 0.024$). GGTP levels were also inversely correlated with AST levels ($\rho = -0.508$, $p = 0.019$) and directly with IL-8 and IL-10 levels ($\rho = 0.438$, $p = 0.049$ and $\rho = 0.373$, $p = 0.096$). IL 10 demonstrated a strong negative correlation with albumin levels ($\rho = -0.604$, $p = 0.004$). IL-8 levels showed a direct correlation with IL-10 ($\rho = 0.431$, $p = 0.051$) in this subgroup of patients.

Conclusions. The presence of concomitant hypertension in patients with NAFLD was associated with more active progression compared to patients with isolated NAFLD. Correlation analysis showed gradual exhaustion of anti-inflammatory protection and increase of pro-inflammatory activity as changes in liver parenchyma progressed, especially in patients with comorbid NAFLD and HTN course. That allows us to consider HTN as a prognostically unfavorable risk factor for the development and progression of the liver parenchyma fibrosis.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, hypertension, steatosis, steatohepatitis, IL-8, IL-10.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Тверезовська І. Цитокіновий дисбаланс та прогресування змін паренхіми печінки у пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки та гіпертонічною хворобою. Український терапевтичний журнал. 2023;1:22-30. http://doi.org/10.30978/UTJ2023-1-22.
- Tverezovska I. Cytokine imbalance and progression of changes in the liver parenchyma in patients with non-alcoholic fatty liver disease and essential hypertension. Ukrainian Therapeutic Journal. 2023;1:22-30. http://doi.org/10.30978/UTJ2023-1-22. Ukrainian.

DOI http://doi.org/10.30978/UTJ2023-1-31
УДК 616.12-008.46-036:616.981.21/.958:578.834.1:577.151.042

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

Перебіг серцевої недостатності у пацієнтів після COVID-19 та діагностична роль фурину

Д. П. Бабічев,
Ю. С. Рудик,
О. О. Меденцева,
Т. О. Ченчик

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

Мета — оцінити вплив коронавірусної хвороби 2019 (COVID-19) на загальний стан, лабораторні та ехокардіоскопічні показники у пацієнтів із серцевою недостатністю (СН) з помірно зниженою фракцією викиду (ФВ) лівого шлуночка, вивчити активність фурину.

Матеріали та методи. Проведено комплексне обстеження 72 пацієнтів із СН з помірно зниженою ФВ (основна група) та 18 практично здорових осіб (контрольна група). Основну групу розподілили на дві підгрупи: 36 пацієнтів, що перенесли COVID-19, та 32 пацієнти, які не хворіли на COVID-19. Середній вік пацієнтів становив (63,6 ± 4,1) року. Усім учасникам дослідження проведено антропометричні вимірювання (зріст, маса тіла, індекс маси тіла), лабораторні (клінічний та біохімічний аналіз крові з визначенням рівня аспартатамінотрансферази, аланінамінотрансферази, креатиніну, глюкози, ліпідного спектра, калію, натрію, магнію, імуноферментний аналіз з визначенням вмісту глікованого гемоглобіну, N-термінального фрагмента мозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP), фурину) та інструментальні (ехокардіоскопія, електрокардіографія) обстеження, а також оцінку якості життя за допомогою опитувальника EQ-5D-5L. Статистичну обробку отриманих результатів проведено за допомогою пакета статистичних програм SPSS v.19.0.

Результати. У групі пацієнтів з коронавірусною інфекцією в анамнезі порівняно з контрольною групою встановлено статистично значущо вищу концентрацію NT-proBNP ((1002,79 ± 215,94) та (405,37 ± 99,06) пг/мл, $p < 0,01$), сечової кислоти ((429,08 ± 27,01) і (354,44 ± 28,75) ммоль/л, $p = 0,04$) та меншу величину співвідношення рівнів фурину і NT-proBNP (0,87 ± 0,26 та 1,38 ± 1,16; $p < 0,05$) у сироватці крові, за даними опитувальника EQ-5D-5L — статистично значущо гірші показники якості життя ((64,21 ± 3,04) та (72,81 ± 1,82) бала, $p = 0,02$), більшу масу міокарда лівого шлуночка ((157,39 ± 6,14) і (138,68 ± 6,02) г/м^2; $p = 0,03$), розміру лівого ((43,74 ± 0,95) та (41,12 ± 0,85) мм, $p = 0,04$) і правого ((40,76 ± 1,23) та (37,75 ± 0,85) мм, $p = 0,04$) передсердя.

Висновки. Коронавірусна інфекція у пацієнтів із СН з помірно зниженою ФВ призводить до порушень внутрішньосерцевої гемодинаміки та стійких негативних структурних змін у серці. Співвідношення рівнів фурину та NT-proBNP у сироватці крові можна використовувати для визначення впливу синдрому серцевої недостатності на суб'єктивну оцінку пацієнтами якості життя.

Ключові слова:
серцева недостатність, COVID-19, NT-proBNP, фурин, ехокардіоскопія.

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Бабічев Денис Петрович

мол. наук. співр. відділу клінічної фармакології та фармакогенетики неінфекційних захворювань

E-mail: dp_2019@ukr.net

http://orcid.org/0000-0001-5969-2660

Отримано • *Received*
09/01/2023

Прийнято до друку • *Accepted*
16/02/2023

Хронічна серцева недостатність (ХСН) — поширене захворювання, яке трапляється на різних етапах перебігу коронавірусної хвороби 2019 (COVID-19). Наявність ХСН у пацієнтів із COVID-19 ускладнює діагностику, лікування та прогноз цих захворювань. Досвід попередніх епідемій коронавірусу та грипу свідчить, що вірусні інфекції можуть загострювати ХСН. У багатьох дослідженнях установлено збільшення частоти повторної госпіталізації з приводу серцевої недостатності (СН) під час сезонів грипоподібних захворювань [22].

Відомо про взаємообтяжувальний перебіг ХСН за наявності COVID-19. Так, ХСН підвищує ймовірність захворювання на COVID-19 і тяжкість перебігу інфекції, а COVID-19 призводить до загострення СН унаслідок різних механізмів (ішемія, інфаркт міокарда, підвищена киснева

залежність, зростання тиску в легеневій артерії, її тромбоз, міокардит, стресова кардіоміопатія, дифузне вивільнення цитокінів) [9].

За даними різних авторів, частота ХСН у пацієнтів з COVID-19 значно відрізняється. Так, у дослідженні S. Shi та співавт. 17 (4,1 %) осіб у популяції пацієнтів з COVID-19 мали синдром ХСН [27]. В іншій китайській когорті ХСН була наявна у 23 % пацієнтів з COVID-19 [34].

Відомо, що хронічні захворювання серця, зокрема ХСН, можуть спричинити тяжкий фенотип COVID-19, який характеризується гіршим прогнозом та підвищеною смертністю [33].

Предметом особливої уваги є пацієнти із СН з помірно зниженою фракцією викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ), що зумовлено відсутністю переконливої доказової бази щодо тактики спостереження та лікування цієї категорії хворих і значною «лабільністю» ФВ ЛШ, яка згідно зі статистичними даними виявляється зростанням ФВ ЛШ через 1 рік у 44 % пацієнтів (СН зі збереженою ФВ) та зменшенням у 16 % осіб (СН зі зниженою ФВ). Ця лабільність у групі пацієнтів із СН з помірно зниженою ФВ значно більше, ніж у групах пацієнтів із СН зі збереженою та зі зниженою ФВ [29], що може вказувати на загальну нестабільність перебігу СН з помірно зниженою ФВ, яка виявляється під дією зовнішніх чинників, зокрема інфікування коронавірусом тяжкого гострого респіраторного синдрому-2 (Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2)). З іншого боку, наявність ХСН є чинником ризику розвитку респіраторних вірусних інфекцій через патофізіологічні механізми, які також беруть участь в інфекції SARS-CoV-2.

З огляду на взаємообтяжувальний перебіг ХСН в умовах COVID-19 постає запитання: які саме лабораторні, гемодинамічні та структурні зміни слід очікувати у пацієнтів із СН з помірно зниженою ФВ, які хворіли на COVID-19. Невідомі чинники, що впливають на вищу захворюваність коронавірусною хворобою пацієнтів із СН, та предиктори несприятливого перебігу ХСН у пацієнтів, що перенесли COVID-19. У цьому плані становить інтерес дослідження у пацієнтів із СН з помірно зниженою ФВ активності фурину, внутрішньоклітинної серинової Ca^{2+}-залежної ендопептидази із сімейства субтилизину (пропротеїнконвертази), яка у 2015 р. була ідентифікована як конвертаза біологічно неактивного мозкового натрійуретичного пропептиду (pro-BNP) у біоактивний BNP та неактивний N-термінальний фрагмент proBNP (NT-proBNP) [2]. Крім того, актуальність дослідження зумовлена доведеним значно вищим рівнем фурину у пацієнтів із ХСН [14] і активною участю фурину у проникненні вірусу SARS-CoV-2 усередину клітини для реплікації. Вірус містить на своїй поверхні рецептор-зв'язувальний S-білок, що має високу афінність до мембранного білка людини — ангіотензин-перетворювального ферменту-2 (АПФ-2). Для зв'язку S-білка з АПФ-2 необхідна активація першого, що є складним процесом, який потребує протеолітичного розщеплення S-білка на двох різних ділянках (S1/S2 та S2'). Вважається, що процесинг активації S-білка відбувається послідовно: спочатку розщеплення на ділянці S1/S2, потім на ділянці S2', причому перше може мати вирішальне значення. Розщеплення має бути ініційоване протеазами клітини-господаря. Доведено, що на ділянці S1/S2 розщеплення відбувається фурином, на ділянці S2' — трансмембранною сериновою протеазою-2 [4]. Отже, що вища концентрація фурину, то більша вірулентність SARS-CoV-2 та, ймовірно, тяжчий перебіг захворювання. Запалення і виділення цитокінів, вторинних щодо інфекції, підвищують в'язкість та згортання крові, спричиняють дисфункцію ендотелію і порушення електролітного та гемодинамічного балансу [28].

При агресивній інфекції COVID-19 пацієнти із СН мають значно вищий ризик загострень. Багато механізмів можуть бути відповідальними за ініціювання та посилення цього процесу. Гострий інфекційний процес призводить до викиду прозапальних цитокінів і залучення прозапальних макрофагів та гранулоцитів, що супроводжується виразним запальним штормом, який може збільшувати первинне пошкодження. Все це спричиняє розвиток гострої декомпенсації хронічної СН [11, 30].

Ще одним чинником, що призводить до погіршення перебігу, може бути дисфункція коагуляції, індукована сепсисом. Дослідження пацієнтів із COVID-19, які перебували на інтенсивній терапії в багатьох європейських центрах, виявили високий рівень аномалій коагуляції та тромботичних явищ [17, 19, 21].

У кількох дослідженнях вивчали серцево-судинні ускладнення в підгострій фазі COVID-19, однак більша частина з них була обмежена госпіталізованими пацієнтами (які становлять меншість осіб із COVID-19) з відносно коротким періодом спостереження та невеликою кількістю серцево-судинних ускладнень. Триває вивчення наслідків COVID-19 для серцево-судинної системи у віддалений період, що дасть змогу розробити стратегії ефективного лікування таких хворих і профілактики розвитку у них серцево-судинних ускладнень [3, 7, 8].

Мета роботи — оцінити вплив COVID-19 на загальний стан, лабораторні та ехокардіоскопічні показники у пацієнтів із серцевою недостатністю з помірно зниженою фракцією викиду лівого шлуночка, вивчити активність фурину.

Матеріали та методи

Наукове дослідження розпочате у січні 2022 р.

Дослідження проведене відповідно до вимог Гельсінської декларації з прав людини (1964), Конвенції Ради Європи щодо захисту прав і гідності людини у зв'язку з використанням досягнень біології та медицини (ETS-164) та додаткового протоколу до Конвенції про біомедичні дослідження від 25.01.2005 р., конференції з гармонізації належної клінічної практики (ICH GCP E6(R2), 2016) та законодавства України. Проведення дослідження схвалене комітетом з етики та деонтології Національного інституту терапії ім. Л. Т. Малої НАМН України.

Усім пацієнтам, які взяли участь у дослідженні, перед проведенням процедур дослідження була надана інформація щодо мети і методів обстеження, переваг та ризиків. Повідомлено, що участь у дослідженні є добровільною і акцентовано увагу на можливості відмовитись від участі у дослідженні у будь-який час без втрат переваг. Кожен із пацієнтів, що погодилися на участь у дослідженні, підписав інформовану згоду.

На базі клініко-діагностичного терапевтичного відділення Національного інституту терапії імені Л. Т. Малої НАМН України проведено комплексне обстеження 72 пацієнтів із СН з помірно зниженою ФВ, з них 54 чоловіків та 18 жінок (основна група), та 18 практично здорових осіб (контрольна група), яке передбачало антропометричні, лабораторні та інструментальні обстеження та оцінку якості життя за допомогою опитування. Основну групу розподілили на дві підгрупи: 36 пацієнтів, що перенесли COVID-19, та 32 пацієнти, які не хворіли на COVID-19. Середній вік пацієнтів становив (63,6 ± 4,1) року. В досліджуваній групі з ішемічною хворобою серця було 91,7 % пацієнти, з гіпертонічною хворобою — 86,1 %.

Перед початком обстеження всі пацієнти заповнили анкету оцінки якості життя EQ-5D-5L, яка є одним із найчастіше використовуваних загальних опитувальників стану здоров'я [24] та дає змогу оцінити п'ять параметрів (мобільність, самообслуговування, звичайна діяльність, біль/дискомфорт і наявність тривоги/депресії). Вона також містить візуальну аналогову шкалу (ВАШ), яка оцінює стан здоров'я від 0 до 100, причому вищий бал свідчить про краще здоров'я. Вірогідність отриманих даних анкети EQ-5D-5L психометрично підтверджена при великій кількості захворювань і станів, зокрема серцево-судинних [12].

Антропометричні дослідження проводили з використанням стандартних методів та розрахунком індексу маси тіла (ІМТ) за формулою:

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

Лабораторні дослідження виконано у клініко-діагностичній лабораторії з бактеріологічним відділом та лабораторії імуно-біохімічних і молекулярно-генетичних досліджень Національного інституту терапії імені Л. Т. Малої НАМН України. Для дослідження лабораторних параметрів забір крові проводили вранці натще із ліктьової вени. Лабораторні тести передбачали клінічний та біохімічний аналіз крові з визначенням рівня аспартатамінотрансферази (АСТ) і аланінамінотрансферази (АЛТ), креатиніну, глюкози, ліпідного спектра, калію, натрію та магнію. Також оцінювали вміст у крові NT-proBNP і глікованого гемоглобіну методом імуноферментного аналізу (ІФА). Рівень фурину в сироватці крові визначали методом ІФА з використанням набору реагентів «Human Fur (Furin) ELISA kit» (Wuhan Fine Biotech Co., Ltd, Китай), діапазон визначення — 0—1000 пг/мл, чутливість — 9,375 пг/мл.

Для оцінки ліпідного спектра досліджували рівень загального холестерину (ЗХС), холестерину ліпопротеїдів високої густини (ХС ЛПВГ), тригліцеридів (ТГ). Вміст холестерину ліпопротеїдів низької густини (ХС ЛПНГ) визначали за формулою W. T. Friedewald: ХС ЛПНГ = ЗХС — (ХС ЛПВГ + ТГ:2,22).

Інструментальне обстеження передбачало проведення електрокардіографії (ЕКГ) у стандартних 12 відведеннях і трансторакальної допплерівської ехокардіографії (ЕхоКГ) за допомогою апарата (Toshiba Aplio 500, Японія) з вимірюванням кінцеводіастолічного розміру (КДР) та об'єму (КДО), кінцевосистолічного розміру (КСО) та об'єму (КСО), ударного об'єму (УО), ФВ ЛШ, товщини міжшлуночкової перегородки (МШП), товщини задньої стінки ЛШ (ТЗСЛШ), розміру лівого передсердя (ЛП), об'єму ЛП, розмірів правих камер серця (правого шлуночка (ПШ) і правого передсердя (ПП)).

Масу міокарда ЛШ (ММЛШ) розраховували за формулою:

$$\text{ММЛШ} = 0{,}8 \cdot [(\text{МШП} + \text{КДР} + \text{ТЗСЛШ})^3 - \text{КДР3}] + 0{,}6.$$

Площу поверхні тіла визначали за формулою $\text{ППТ} = 0{,}007241 \cdot \text{маса тіла (кг)}^{0{,}725} \cdot \text{зріст (см)}^{0{,}425}$.

Індекс ММЛШ (ІММЛШ) розраховували за формулою: ІММЛШ = ММЛШ : ППТ.С

Індекс об'єму ЛП визначали за формулою: Об'єм ЛП : ППТ.

Діастолічну функцію ЛШ оцінювали згідно з рекомендаціями Американського товариства з ехокардіографії (2021) [14].

Пацієнти отримували стандартну терапію.

Статистичну обробку отриманих даних проводили з використанням пакета статистичних програм SPSS v.19.0. Розраховували середню арифметичну величину (M) та стандартну похибку середнього арифметичного значення (m). Відмінності між порівнюваними величинами вважали статистично значущими, якщо значення t-критерію Стьюдента було ≥ 95 % ($p < 0,05$).

Результати та обговорення

Серед пацієнтів в обох групах переважали чоловіки (табл. 1). При порівнянні не виявлено статистично значущої різниці між групами пацієнтів за такими показниками, як вік, зріст, маса тіла, ІМТ, ППТ, систолічний (САТ) і діастолічний артеріальний тиск (ДАТ), частота серцевих скорочень (ЧСС).

Анкетування пацієнтів із СН з помірно зниженою ФВ за допомогою опитувальника EQ-5D-5L продемонструвало, що показники якості життя були статистично значущо гіршими в групі пацієнтів, які перенесли коронавірусну хворобу, порівняно з тими, хто не хворів на COVID-19 ($p = 0,02$). Різниці за ФВ ЛШ між групами не виявлено. Дослідження RECODE-HF, проведене за участі 3778 пацієнтів із СН, довело надійність та валідність використання опитувальника EQ-5D-5L з ВАШ для оцінки якості життя у пацієнтів із СН. За даними цього дослідження, нижчу оцінку за ВАШ мали пацієнти з коморбідною патологією та вищим класом за критеріями Нью-Йоркської Асоціації серця (NYHA) [6], тобто пацієнти з тяжчим перебігом захворювання мали гірші показники якості життя.

S.J. Halpin та співавт. продемонстрували в своєму дослідженні значне зниження якості життя за даними опитувальника EQ-5D-5L після одужання пацієнтів від COVID-19. Участь у дослідженні взяли пацієнти із середнім і тяжким перебігом захворювання. Не враховували наявності супутньої патології [18].

У нашому дослідженні у частини хворих погіршення якості життя було зумовлено погіршенням перебігу стенокардії, а не виявами декомпенсації СН, тобто низький бал за ВАШ вказує лише на тяжкість стану пацієнта без визначення ймовірної причини його виникнення.

За рівнем фурину, креатиніну, глікованого гемоглобіну, АСТ, АЛТ і показниками клінічного аналізу крові групи не відрізнялися (табл. 2). Установлено статистично значущу відмінність за концентрацією NT-proBNP, величиною

Таблиця 1. Клінічна характеристика пацієнтів із СН з помірно зниженою ФВ залежно від наявності коронавірусної хвороби в анамнезі

Показник	СН з помірно зниженою ФВ та COVID-19 в анамнезі (n = 38)	СН з помірно зниженою ФВ (n = 34)
Вік, роки	64,68 ± 1,86	63,56 ± 2,11
Жінки	10 (26,3 %)	8 (23,5 %)
Зріст, см	172,5 ± 1,3	175,3 ± 1,8
Маса тіла, кг	92,97 ± 5,32	94,43 ± 3,49
Цукровий діабет 2 типу, %	57,9	41,18
САТ, мм рт. ст.	135,3 ± 18,0	133,2 ± 17,2
ДАТ, мм рт. ст.	84,5 ± 8,8	85,7 ± 8,8
ЧСС, за 1 хв	79 ± 11,45	73 ± 12,06
ІМТ, г/м^2	31,10 ± 1,53	30,74 ± 1,11
ППТ, м^2	2,05 ± 0,06	2,09 ± 0,07
EQ-5D-5L, бал	64,21 ± 3,04	72,81 ± 1,82*

Примітка. * Різниця щодо показників пацієнтів з COVID-19 в анамнезі статистично значуща ($p < 0,05$).

Таблиця 2. Результати лабораторних досліджень у пацієнтів із СН з помірно зниженою ФВ залежно від наявності коронавірусної хвороби в анамнезі

Показник	СН з помірно зниженою ФВ та COVID-19 в анамнезі (n = 38)	СН з помірно зниженою ФВ (n = 34)
NT-proBNP, пг/мл	1002,8 ± 215,9	405,4 ± 99,1*
Фурин, пг/мл	426,0 ± 57,8	382,0 ± 81,7
Фурин/NT-proBNP	0,87 ± 0,26	1,38 ± 0,16*
Креатинін, мкмоль/л	97,54 ± 4,16	100,8 ± 7,69
Глікований гемоглобін, %	6,64 ± 0,43	6,04 ± 0,26
Еритроцити, 10^{12}/л	4,54 ± 0,13	4,78 ± 0,15
Гемоглобін, г/л	136,63 ± 4,62	143,65 ± 5,12
Лейкоцити, 10^9/л	6,67 ± 0,39	6,69 ± 0,38
Тромбоцити, 10^9/л	225,1 ± 11,9	239,6 ± 12,0
АСТ, ОД	29,26 ± 2,33	30,18 ± 3,18
АЛТ, ОД	29,21 ± 1,98	31,01 ± 2,54
Сечова кислота, ммоль/л	429,1 ± 27,0	354,4 ± 28,8*
ЗХС, ммоль/л	4,27 ± 0,26	4,40 ± 0,28

Примітка. * Різниця щодо показників пацієнтів з COVID-19 в анамнезі статистично значуща ($p < 0,05$).

співвідношення фурин/NT-proBNP і вмістом сечової кислоти.

Наше дослідження демонструє статистично значущо вищий рівень сечової кислоти в сироватці крові пацієнтів із СН з помірно зниженою ФВ та COVID-19 в анамнезі ($p = 0,04$). Схожі результати отримали M. A. Gameil та співавт. у дослідженні віддалених наслідків коронавірусної хвороби [16]. Відомо, що гіперурикемія пов'язана з більшими гемодинамічними порушеннями [10] та є незалежним предиктором смертності від усіх причин серед пацієнтів із СН [32].

Згідно з отриманими нами результатами рівень фурину у пацієнтів із СН з помірно зниженою ФВ був статистично значущо вищим, ніж у контрольній групі ($(412,43 \pm 49,71)$ і $(113,80 \pm 35,18)$ пг/мл, $p < 0,0001$), а величина співвідношення фурин/NT-proBNP — статистично значущо нижчою ($0,93 \pm 0,24$ та $2,29 \pm 0,31$; $p = 0,002$). При порівнянні рівнів фурину у пацієнтів із СН з помірно зниженою ФВ та COVID-19 в анамнезі та пацієнтів із СН з помірно зниженою ФВ, що не хворіли на COVID-19, статистично значущої різниці не виявлено ($p = 0,33$). Установлено статистично значущо ($p < 0,05$) меншу величину співвідношення фурин/NT-proBNP у пацієнтів, що хворіли на COVID-19.

Дослідження рівня фурину в сироватці крові проведено для визначення можливого зв'язку з перебігом СН з помірно зниженою ФВ у пацієнтів після COVID-19, оскільки відома його участь у конвертації pro-BNP та процесі проникнення вірусу SARS-CoV-2 усередину клітини для реплікації [5]. C. Fernandez та співавт. установили статистично значуще підвищення рівня фурину у хворих із СН порівняно з групою здорових осіб [14]. З огляду на можливий патогенетичний зв'язок фурину та NT-proBNP як кінцевого продукту конвертації pro-BNP вважали їх співвідношення імовірно чутливішим показником тяжкості перебігу СН у пацієнтів після COVID-19.

При дослідженні групи пацієнтів із СН з помірно зниженою ФВ незалежно від наявності COVID-19 в анамнезі виявлено сильний прямо пропорційний зв'язок між оцінкою якості життя за опитувальником EQ-5D-5L та співвідношенням фурин/NTproBNP ($r = 0,76$; $p < 0,001$) (рисунок) та слабший обернено пропорційний зв'язок між оцінкою якості життя і рівнем NT-proBNP у сироватці крові ($r = -0,61$; $p < 0,01$). Отже, визначення співвідношення фурин/NTproBNP у сироватці крові пацієнтів, що заповнили опитувальник EQ-5D-5L, дасть змогу визначити ступінь впливу саме СН на їхню суб'єктивну оцінку якості життя.

Досліджено зв'язок між якістю життя пацієнтів з СН зі збереженою ФВ ЛШ із тяжкістю СН, визначеною за фізичною здатністю, обсягом щоденної активності, функціональним класом, результатами ЕхоКГ у спокої та рівня натрійуретичного пептиду в плазмі. Виявлено, що якість життя була найгіршою у молодих пацієнтів із ожирінням і діабетом та не пов'язаною з NT-proBNP або ехокардіографічними параметрами [25].

Згідно з отриманими нами даними, у групі пацієнтів із СН з помірно зниженою ФВ та COVID-19 в анамнезі статистично значущо більша концентрація NT-proBNP у сироватці крові порівняно з пацієнтами із СН з помірно зниженою ФВ, що не хворіли на COVID-19 ($(1002,79 \pm 215,94)$ і $(405,37 \pm 99,06)$ пг/мл, $p < 0,01$). Наші дані узгоджуються з результатами аналізу 120 пацієнтів з COVID-19, у яких виявлено підвищення рівня NTproBNP у 27,5 % померлих пацієнтів і високочутливого тропоніну cTnI — у 10 %, що вказує на наявність пошкодження міокарда [26].

Схожі результати отримано в іншому дослідженні, проведеному в Ухані (Китай) за участі 138 пацієнтів із COVID-19. Показано, що рівні біомаркерів ураження міокарда були значно вищими у пацієнтів, які потребували лікування у відділенні інтенсивної терапії, порівняно з тими, хто не потребував такого лікування [31]. Автори стверджують, що моніторинг ефективності лікування пацієнтів із СН, що перенесли COVID 19, має передбачати низку лабораторних тестів, зокрема визначення біомаркерів пошкодження міокарда.

Аналіз отриманих нами даних показав, що в групі пацієнтів із СН з помірно зниженою ФВ, які перенесли COVID-19, статистично значущо

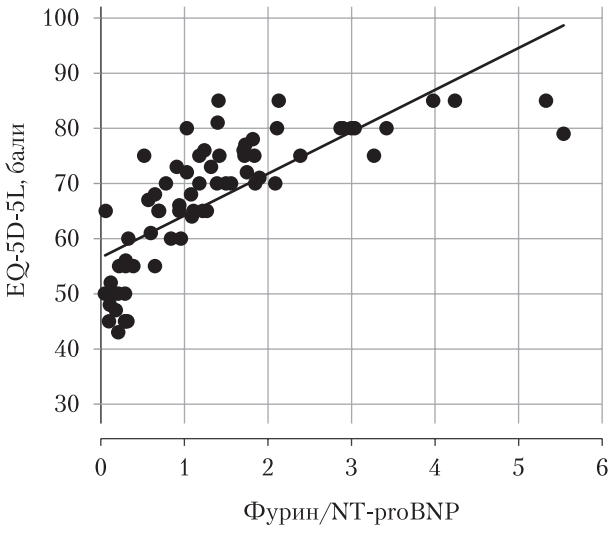


Рисунок. Кореляційний зв'язок між оцінкою якості життя та співвідношенням фурин/NT-proBNP

більші показники ІММЛШ (p = 0,03), розміри ЛП (p = 0,04) та ПП (p = 0,04) за результатами трансторакальної ЕхоКГ (табл. 3). За іншими показниками групи пацієнтів статистично значущо не відрізнялись. Схожі результати отримано в іншому дослідженні. У пацієнтів із COVID-19 спостерігали збільшення розмірів ПШ, систолічного та середнього тиску в легеневій артерії, ступеня трикуспідальної регургітації та зниження екскурсії руху фіброзного кільця трикуспідального клапана на боці вільної стінки ПЗ (TAPSE) [23]. Прозапальні цитокіни, що зумовлюють розвиток синдрому цитокінового шторму, можуть пошкоджувати кардіоміоцити та брати участь у патологічному ремоделюванні порожнин серця, а також негативно впливати на інотропну функцію та метаболізм міокарда [1, 15].

Отже, отримані нами дані демонструють порушення внутрішньосерцевої гемодинаміки та стійкі негативні структурні зміни серця, які є наслідком COVID-19 у пацієнтів із СН з помірно зниженою ФВ.

Таблиця 3. Результати ехокардіоскопічного дослідження пацієнтів із СН з помірно зниженою ФВ залежно від наявності коронавірусної хвороби в анамнезі

Показник	СН з помірно зниженою ФВ та COVID-19 в анамнезі (n = 38)	СН з помірно зниженою ФВ (n = 34)
КДР ЛШ, мм	59,52 ± 1,29	57,08 ± 1,06
КДО ЛШ, мл	181,21 ± 8,48	165,31 ± 7,18
КСР ЛШ, мм	45,21 ± 1,18	42,68 ± 1,10
КСО ЛШ, мл	99,54 ± 5,68	90,13 ± 5,01
ФВ ЛШ, %	45,05 ± 1,38	45,81 ± 1,25
УО ЛШ, мл	81,47 ± 2,92	75,18 ± 2,49
іУО ЛШ, мл/м^2	39,69 ± 1,68	36,12 ± 1,59
ММЛШ, г	320,5 ± 13,4	290,4 ± 13,1
ІММЛШ, г/м^2	157,39 ± 6,14	138,68 ± 6,02*
Розмір ЛП, мм	43,74 ± 0,95	41,12 ± 0,85*
Індекс об'єму ЛП, мл/м^2	34,85 ± 1,10	34,09 ± 0,99
Розмір ПП, мм	40,76 ± 1,23	37,75 ± 0,85*
КДР ПШ, мм	30,63 ± 1,09	29,43 ± 0,94

Примітка. * Різниця щодо показників пацієнтів з COVID-19 в анамнезі статистично значуща (p < 0,05).

Висновки

За результатами анкетування пацієнтів із СН з помірно зниженою ФВ за допомогою опитувальника EQ-5D-5L установлено значне погіршення показників якості життя пацієнтів, що перенесли COVID-19, порівняно з тими, хто не хворів на COVID-19 ((64,21 ± 3,04) та (72,81 ± 1,82) бала за ВАШ, p = 0,02). За віком та ФВ ЛШ групи пацієнтів статистично значущо не відрізнялись.

У групі пацієнтів із СН з помірно зниженою ФВ, які перенесли COVID-19, порівняно з особами, які не хворіли на COVID-19, виявлено статистично значущо вищу концентрацію в сироватці крові NT-proBNP ((1002,79 ± 215,94) і (405,37 ± 99,06) пг/мл, p < 0,01), сечової кислоти ((429,08 ± 27,01) та (354,44 ± 28,75) ммоль/л, p = 0,04) та меншу величину співвідношення фурин/NT-proBNP (0,87 ± 0,26 та 1,38 ± 1,16; p < 0,05).

За результатами трансторакальної ехокардіоскопії в осіб із СН з помірно зниженою ФВ та наявністю COVID-19 в анамнезі порівняно з тими, хто не хворів на COVID-19, виявлено більші показники ІММЛШ ((157,39 ± 6,14) та (138,68 ± 6,02 г/м^2), p = 0,03), розміри ЛП ((43,74 ± 0,95) і (41,12 ± 0,85) мм, p = 0,04) та ПП ((40,76 ± 1,23) і (37,75 ± 0,85) мм, p = 0,04), що свідчить про порушення внутрішньосерцевої гемодинаміки та стійкі негативні структурні зміни серця, які є наслідком коронавірусної хвороби у цієї категорії пацієнтів.

Величина співвідношення рівнів фурину та NT-proBNP у сироватці крові у пацієнтів із СН з помірно зниженою ФВ була статистично значущо нижчою порівняно з особами контрольної групи та прямо пропорційно корелювала з оцінкою якості життя за опитувальником EQ-5D-5L. Цей показник може бути використаний для визначення впливу синдрому СН на суб'єктивну оцінку пацієнтами якості життя.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція та дизайн дослідження, редагування статті — Ю. С. Р.; збір та опрацювання матеріалу, статистична обробка даних — Д. П. Б., Т. О. Ч.; написання статті — Д. П. Б., О. О. М.

Список літератури

1. Agricola E, Beneduce A, Esposito A, et al. Heart and lung multimodality imaging in COVID 19. JACC Cardiovasc Imaging. 2020;13(8):1792808. doi: 10.1016/j.jcmg.2020.05.017.
2. Akhmerov A, Marban E. COVID19 and the Heart. Circ Res. 2020 May 8;126(10):14431455. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317055. Epub 2020 Apr 7. PMID: 32252591.
3. Ayoubkhani D, Khunti K, Nafilyan V, Maddox T, Humberstone B, Diamond I, et al. Postcovid syndrome in individuals admitted to hospital with covid19: retrospective cohort study BMJ 2021; 372 :n693 doi:10.1136/bmj.n693.
4. Bestle D, Heindl MR, Limburg H, Van Lam van T, Pilgram O, Moulton H, Stein DA, Hardes K, Eickmann M, Dolnik O, Rohde C, Klenk HD, Garten W, Steinmetzer T, BöttcherFriebertshäuser E. TMPRSS2 and furin are both essential for proteolytic activation of SARSCoV2 in human airway cells. Life Sci Alliance. 2020 Jul 23;3(9):e202000786. doi: 10.26508/lsa.202000786. PMID: 32703818; PMCID: PMC7383062.
5. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, et al; Global CO VID-19 Thrombosis Collaborative Group, Endorsed by the ISTH, NATF, ESVM, and the IUA, Supported by the ESC Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function. COVID19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and FollowUp: JACC StateoftheArt Review. J Am Coll Cardiol. 2020 Jun 16;75(23):2950-2973. doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.031. Epub 2020 Apr 17. PMID: 32311448; PMCID: PMC7164881.
6. Boczor S, Daubmann A, Eisele M, Blozik E, Scherer M. Quality of life assessment in patients with heart failure: validity of the German version of the generic EQ5D5L™. BMC Public Health. 2019;19(1):1464. doi: https://doi.org/10.1186/s1288901976232.
7. Carfì A, Bernabei R, Landi F; Gemelli Against CO. V.ID19 Post-Acute Care Study Group. Persistent Symptoms in Patients After Acute CO. V.ID19. JAMA. 2020 Aug 11;324(6):603605. doi: 10.1001/jama.2020.12603. PMID: 32644129.
8. Daugherty SE, Guo Y, Heath K, Dasmarinas MC, Jubilo KG, Samranvedhya J, Lipsitch M, Cohen K. Risk of clinical sequelae after the acute phase of SARSCoV2 infection: retrospective cohort study. BMJ. 2021 May 19;373:n1098. doi: 10.1136/bmj.n1098. PMID: 34011492; PMCID: PMC8132065.
9. DeFilippis EM, Reza N, Donald E, Givertz MM, Lindenfeld J, Jessup M. Considerations for Heart Failure Care During the COVID19 Pandemic. JACC Heart Fail. 2020 Aug;8(8):681691. doi: 10.1016/j.jchf.2020.05.006. Epub 2020 Jun 3. PMID: 32493638; PMCID: PMC7266777.
10. Deis T, Rossing K, Ersbøll MK, Wolsk E, Gustafsson F. Uric acid in advanced heart failure: relation to central haemodynamics and outcome. Open Heart. 2022 Nov;9(2):e002092. doi: 10.1136/openhrt2022002092. PMID: 36428082; PMCID: PMC9703353.
11. Dellinger RP. Inflammation and coagulation: implications for the septic patient. Clin Infect Dis. 2003;36(10):125965. doi: 10.1086/374835.
12. Dyer MT, Goldsmith KA, Sharples LS, Buxton MJ. A review of health utilities using the EQ5D in studies of cardiovascular disease. Health Qual Life Outcomes. 2010 Jan 28;8:13. doi: 10.1186/1477-7525813. PMID: 20109189; PMCID: PMC2824714.
13. Fayssoil A, Mustafic H, Mansencal N. The right ventricle in COVID 19 patients. Am. J. Cardiol. 2020;130:1667. doi: 10.1016/j.amjcard.2020.06.007.
14. Fernandez C, Rysä J, Almgren P, et al. Plasma levels of the proprotein convertase furin and incidence of diabetes and mortality. J Intern Med. 2018;284(4):37787. doi: 10.1111/joim.12783.
15. Frangogiannis NG. The inflammatory response in myocardial injury, repair and remodeling. Nat Rev Cardiol. 2014;11(5):25565. doi: 10.1038/nrcardio.2014.28.
16. Gameil MA, Marzouk RE, Elsebaie AH, Rozaik SE. Longterm clinical and biochemical residue after COVID19 recovery. Egypt Liver J. 2021;11(1):74. doi: 10.1186/s43066021001441. Epub 2021 Sep 12. PMID: 34777873; PMCID: PMC8435147.
17. Giudicessi JR, Noseworthy PA, Friedman PA, Ackerman MJ. Urgent guidance for navigating and circumventing the QTcprolonging and torsadogenic potential of possible pharmacotherapies for coronavirus disease 19 (COVID 19). Mayo Clin Proc. 2020;95(6):121321. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.03.024.
18. Halpin SJ, McIvor C, Whyatt G, Adams A, Harvey O, McLean L, Walshaw C, Kemp S, Corrado J, Singh R, Collins T, O'Connor RJ, Sivan M. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID19 infection: A crosssectional evaluation. J Med Virol. 2021 Feb;93(2):10131022. doi: 10.1002/jmv.26368. Epub 2020 Aug 17. PMID: 32729939.
19. Helms J, Tacquard C, Severac F, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS CoV 2 infection: a multicenter prospective cohort study. Intensive Care Med. 2020;46(6):108998. doi: 10.1007/s0013402006062x.
20. Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, Kang L, Guo L, Liu M, Zhou X, Luo J, Huang Z, Tu S, Zhao Y, Chen L, Xu D, Li Y, Li C, Peng L, Li Y, Xie W, Cui D, Shang L, Fan G, Xu J, Wang G, Wang Y, Zhong J, Wang C, Wang J, Zhang D, Cao B. 6month consequences of COVID19 in patients discharged from hospital: a cohort study. Lancet. 2021 Jan 16;397(10270):220232. doi: 10.1016/S01406736(20)326568. Epub 2021 Jan 8. PMID: 33428867; PMCID: PMC7833295.
21. Klok FA, Kruip MJ, Van der Meer NJ, et al. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID 19: an updated analysis. Thromb Res. 2020;191:14850. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.041.
22. Kytömaa S, Hegde S, Claggett B, et al. Association of influenza-like illness activity with hospitalizations for heart failure: the atherosclerosis risk in communities study. JAMA Cardiol. 2019;4(4):363-9. doi: 10.1001/jamacardio.2019.0549.
23. MahmoudElsayed HM, Moody WE, Bradlow WM, et al. Echocardiographic findings in patients with COVID 19 pneumonia. Can J Cardiol. 2020;36(8):12037. doi: 10.1016/j.cjca.2020.05.030.
24. Rabin R, de Charro F. EQ5D: a measure of health status from the EuroQol Group. Ann Med. 2001 Jul;33(5):33743. doi: 10.3109/07853890109002087. PMID: 11491192.
25. Reddy YN. V., Rikhi A, Obokata M, Shah SJ, Lewis GD, AbouEzzedine OF, Dunlay S, McNulty S, Chakraborty H, Stevenson LW, Redfield MM, Borlaug BA. Quality of life in heart failure with preserved ejection fraction: importance of obesity, functional capacity, and physical inactivity. Eur J Heart Fail. 2020 Jun;22(6):10091018. doi: 10.1002/ejhf.1788. Epub 2020 Mar 9. PMID: 32150314.
26. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. Intensive Care Med. 2020 May;46(5):846848. doi: 10.1007/s0013402005991x. Epub 2020 Mar 3. Erratum in: Intensive Care Med. 2020 Apr 6;: PMID: 32125452; PMCID: PMC7080116.
27. Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID 19 in Wuhan, China. JAMA Cardiol. 2020:18. doi: 10.1001/jamacardio.2020.0950.
28. Sisti N, Valente S, Mandoli GE, Santoro C, Sciaccaluga C, Franchi F, Cameli P, Mondillo S, Cameli M. COVID19 in patients with heart failure: the new and the old epidemic. Postgrad Med J. 2021 Mar;97(1145):175179. doi: 10.1136/postgradmedj-2020138080. Epub 2020 Jul 30. PMID: 32732260.
29. Tsuji K, Sakata Y, Nochioka K, et al; CHART2 Investigators. Characterization of heart failure patients withmidrange left ventricular ejection fraction— a report from the CHART2 Study. Eur J Heart Fail. 2017;19(10):125869. doi: 10.1002/ejhf.807.
30. Tufan A, Avanoğlu Güler A, MatucciCerinic M. COVID 19, immune system response, hyperinflammation and repurposing antirheumatic drugs. Turk J Med Sci. 2020;50(SI1):62032. doi: 10.3906/sag2004168.
31. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirusinfected pneumonia in Wuhan, China. JAMA. 2020. doi: 10.1001/jama.2020.1585.
32. Yılmaz Öztekin GM, Genç A, Çağırcı G, Arslan Ş. Prognostic value of the combination of uric acid and NTproBNP in patients with chronic heart failure. Hellenic J Cardiol. 2022 May-Jun;65:3541. doi: 10.1016/j.hjc.2022.03.009. Epub 2022 Apr 2. PMID: 35381372.
33. Yu Y, Gupta A, Wu C, et al. Outcomes of patients hospitalized for heart failure in China: the China PE. A.CE retrospective heart failure study. J Am Heart Assoc. 2019;8:e012884. doi: 10.1161/JAHA.119.012884.
34. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID 19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet. 2020;6736:19. doi: 10.1016/s01406736(20)305663.

D. P. Babichev, I. S. Rudyk, O. O. Medentseva, T. O. Chenchyk

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

The course of heart failure in patients after COVID-19 and the diagnostic role of furin

Objective — to assess the impact of coronaviral diseases 2019 (COVID-19) on the general state, laboratory and clinical indicators of patients with chronic heart failure (HF) with moderately reduced left ventricular ejection fraction (mrEF) and to investigate activity of furin.

Materials and methods. A comprehensive examination involved 72 patients with HF with mrEF (main group) and 18 apparently healthy individuals (control group). The main group was divided into two subgroups: 36 subjects had COVID-19 history, and 32 subjects without COVID-19 history. The mean age of patients was (63.6 ± 4.1) years. All study participants underwent anthropometric (height, weight, BMI), laboratory (clinical blood analysis, biochemical blood analysis with determination of AST, ALT, creatinine, glucose, lipid spectrum, potassium, sodium and magnesium, ELISA with determination of glycated hemoglobin, NT-proBNP and furin), instrumental (EchoCS, ECG) examinations and surveys to assess the quality of life (EQ-5D-5L). Statistical processing of the obtained results was carried out using the SPSS v.19.0 statistical program package.

Results. In the group of patients with a history of coronavirus infection compared to the patients without COVID-19 history the following findings were established: significantly higher blood serum levels of NT-proBNP (1002.79 ± 215.94 pg/ml and 405.37 ± 99.06 pg/ml, respectively, p-value 0.01), uric acid (429.08 ± 27.01 mmol/l vs. 354.44 ± 28.75 mmol/l, p-value 0.04) and a lower furin to NT-proBNP ratio (0.87 ± 0.26 and 1.38 ± 1.16, p-value 0.05). Results of EQ-5D-5L questionnaire demonstrated significant deterioration of quality of life indicators (64.21 ± 3.04 points vs. 72.81 ± 1.82 points by VAS, p-value 0.02); higher indicators of left ventricular myocardial mass (LVMMi) (157.39 ± 6.14 g/m^2 and 138.68 ± 6.02 g/m^2, p-value 0.03), dimensions of the left (43.74 ± 0.95 mm and 41.12 ± 0.85 mm, p-value 0.04) and right atrium (40.76 ± 1.23 mm and 37.75 ± 0.85 mm, p-value 0.04).

Conclusions. Coronavirus infection in patients with heart failure with moderately reduced left ventricular ejection fraction resulted in the disorders of intracardiac hemodynamics and persistent negative structural changes of the heart. The ratio of furin to NT-proBNP serum levels can be used to determine the impact of the HF syndrome itself on the patients' subjective assessment of their quality of life.

Keywords: heart failure, COVID-19, NT-proBNP, echocardioscopy examination, furin.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

Бабічев ДП, Рудик ЮС, Меденцева ОО, Ченчик ТО. Перебіг серцевої недостатності у пацієнтів після COVID-19 та діагностична роль фурину. Український терапевтичний журнал. 2023;1:31-38. http://doi.org/10.30978/UTJ2023-1-31.

Babichev DP, Rudyk IS, Medentseva OO, Chenchyk TO. The course of heart failure in patients after COVID-19 and the diagnostic role of furin. Ukrainian Therapeutic Journal. 2023;1:31-38. http://doi.org/10.30978/UTJ2023-1-31. Ukrainian.

DOI http://doi.org/10.30978/UTJ2023-1-39
УДК 616.31:159.944.4«364»

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

Вплив хронічного стресу, спричиненого воєнним конфліктом, на стан ротової порожнини за даними анкетування

Н. Ю. Ємельянова

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

Мета — виявити на підставі даних опитування особливості суб'єктивного стану та догляду за ротовою порожниною пацієнтами протягом року з початку російсько-української війни.

Матеріали та методи. За допомогою розробленого та впровадженого опитувальника проведено описове популяційне дослідження. Проаналізовано анкети 127 осіб, з них 37 % медичні працівники, 63 % — пацієнти терапевтичного профілю. 61,4 % опитаних становили жінки. При розподіленні за віком найчисленнішою була група пацієнтів віком 35—49 років. Анкета містила 4 блоки запитань, які стосувалися змін характеру скарг, переваг у харчуванні та гігієнічного догляду за ротовою порожниною за рік воєнного конфлікту. Дані проаналізовано з використанням програмного забезпечення SPSS.

Результати. Пацієнти мали статистично значущі відмінності за кількістю ствердних відповідей щодо появи скарг на сухість у роті, збільшену в'язкість слини, неприємний запах з рота порівняно з групою медичних працівників. Останні продемонстрували вищий рівень дисциплінованості щодо гігієнічного догляду за порожниною рота, помірного споживання солодощів та відвідувань стоматолога, ніж пацієнти. Виявлено вдвічі більшу порівняно з 2021 р. кількість курців серед пацієнтів.

Висновки. Медичні працівники мають більш високий рівень стресостійкості, мають більші знання про вплив солодкого на здоров'я зубів, про вплив загального стану здоров'я на здоров'я порожнини рота, та значення регулярної гігієни порожнини рота ніж їхні пацієнти. Пацієнти, які зазнають дії хронічного стресу, потребують ретельнішого спостереження лікарем. Розроблений опитувальник можна застосовувати для вивчення впливу хронічного стресу на здоров'я порожнини рота у різних когортах.

Ключові слова:
хронічний стрес, порожнина рота, опитувальник.

Останнє десятиліття в стоматології враховують сумарний вплив багатьох чинників на розвиток патології порожнини рота. Одним із важливих завдань є вивчення причинно-наслідкового зв'язку між збільшенням випадків стоматологічної патології та дією хронічного стресу [1, 2].

Стрес мобілізує сили організму, сприяє подоланню труднощів, але лише до певного рівня. Тривале психологічне напруження та емоційне навантаження несприятливо впливають на організм, зокрема порушують біологічні ритми. Тривалий хронічний стрес призводить до порушення адаптації і резистентності та розвитку патологічних процесів [3]. Відомо, що під дією хронічного стресу завжди відбуваються зміни у способі життя та звичках людини [4]. З одного боку, стрес спонукає людину справлятися з наявними проблемами за допомогою психоактивних речовин, алкоголю, тютюну, нездорового харчування, з іншого — спричиняє надмірне алостатичне навантаження, що призводить до дисфункції фізіологічних механізмів.

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Ємельянова Наталія Юріївна

д. мед. н., пров. наук. співр. відділу вивчення процесів та профілактики метаболічно-асоційованих захворювань

E-mail: natadenta@gmail.com

http://orcid.org/0000-0001-6089-6206

Отримано • *Received*
30/12/2022

Прийнято до друку • *Accepted*
13/02/2023

Військові дії — це шквал стресорів. Щодня населення України стикається з численними повітряними тривогами та звуками пострілів, дивиться тривожні новини інформаційних каналів, відчуває страх і хвилювання за себе та близьких. Цей стан регулює тривалість життя людини, значно впливає на якість життя, психологічне та загальне здоров'я, зокрема здоров'я органів і тканин порожнини рота.

Для дослідження впливу хронічного стресу на здоров'я організму та його стресостійкість запропоновано багато методик, однією з яких є анкетування. Опитування — це спосіб зібрати відомості про пацієнта, які неможливо отримати з аналізів та під час бесіди. Пацієнт може сумніватися в тому, чи повідомляти вам якісь відомості особисто, а опитування дає змогу зробити це конфіденційно. Вивчення ситуативних та поведінкових чинників населення є важливим для розроблення стратегій як первинної, так і вторинної профілактики хронічних неінфекційних захворювань організму загалом та порожнини рота зокрема.

Мета роботи — виявити на підставі даних опитування особливості суб'єктивного стану та догляду за ротовою порожниною пацієнтами протягом року з початку російсько-української війни.

Матеріали та методи

Етична частина

Заходи щодо убезпечення здоров'я пацієнта, дотримання його прав, людської гідності та морально-етичних норм відповідають принципам Гельсінської декларації прав людини (World Medical Association Declaration of Helsinki, Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, Міжнародної ради медичних наукових товариств, Міжнародного кодексу медичної етики та відповідних правових актів, що регламентують проведення клінічних досліджень в Україні.

Анкетування

Проведено описове популяційне дослідження випадкової вибірки 127 дорослих осіб, 37,0 % з яких становили працівники медичної сфери (лікарі та медичні сестри), 63 % — пацієнти терапевтичного профілю, які звернулися до лікувального закладу. Розроблено і застосовано опитувальник для самостійного заповнення. Анкета містила 18 запитань, які мали суб'єктивний оцінювальний характер і були об'єднані у 4 блоки: перший — демографічні дані (вік, стать, приналежність до медичної сфери), другий — оцінка змін клінічного статусу ротової порожнини за рік воєнного конфлікту (запитання щодо появи сухості в ротовій порожнині, зміни смаку, появи неприємного запаху з рота, кровоточивості ясен, підвищеної больової чутливості зубів, зміни в'язкості слини), третій — оцінка харчування (чи підвищилося вживання солодощів або солодких газованих напоїв за останній рік), четвертий — оцінка зміни гігієни порожнини рота та кількості відвідувань стоматолога протягом останнього року.

Статистична частина

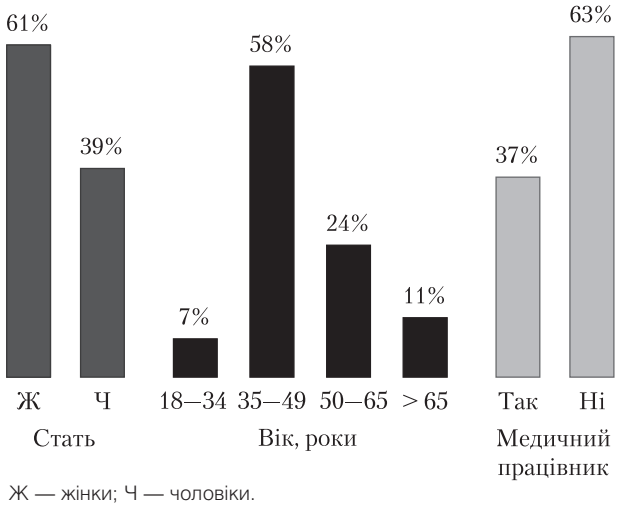
Отримано описові статистичні дані, розраховано середні значення, проведено частотний розподіл. Дані проаналізовано з використанням програмного забезпечення SPSS. Порівняння відсотків проводили з використанням z-критерію. Значення $p < 0,05$ вважали статистично значущим.

Результати

Характеристика учасників

Описову статистику досліджуваної вибірки наведено на рис 1. Вік учасників становив від 19 до 73 років. Серед учасників переважали жінки (61,4 %). На частку медичних працівників припадало 37,0 %. Розподіл за статтю та віком був очікуваним, оскільки жінки охочіше відповідають на запитання та беруть участь в анкетуванні. Найчисленнішою була вікова група 35—49 років, тобто працездатна частина населення.

Під час аналізу звернули увагу на 19 анкет, згідно з якими жодних змін щодо появи скарг, зміни характеру харчування чи гігієнічного догляду не було. Респонденти 10 анкет були жінки, з них 5 медичних працівників. У 31 анкеті зазначено збільшення скарг на здоров'я порожнини рота, погіршення гігієни порожнини рота, збільшення вживання солодкого). Серед опитаних був 1 медичний працівник.



Ж — жінки; Ч — чоловіки.

Рис. 1. Розподіл вибірки за демографічними даними

Таблиця 1. Результати анкетування пацієнтів щодо суб'єктивного оцінювання стану порожнини рота

Запитання	Медичні працівники		Немедичні працівники	
	Без змін, %	Є зміни, %	Без змін, %	Є зміни, %
1 Чи змінився за рік стан ваших зубів та ясен?	19,7	17,3	16,5	46,4
2 Чи стала більше відчуватися сухість у роті?	17,3	19,7	20,5	42,5
3 Чи стала ваша слина більш густою та в'язкою?	27,0	10,2	18,9	44,1
4 Чи став більше вас турбувати неприємний запах з рота?	28,3	8,7	14,17	49,0
5 Чи змінився присмак їжі (став не такий насичений) як раніше?	23,6	13,4	22,8	40,1
6 Чи має місце неконтрольоване стискання зубів під час нервування?	31,0	6,3	26,0	37,0
7 Чи відзначали ви протягом останнього року появу різкого болю від холодного в зубах, якого не було раніше?	24,4	12,6	27,5	35,4
8 Чи відзначали ви протягом останнього року появу болю та свербежу в яснах, якого не було раніше?	27,0	10,2	14,17	48,0
9 Чи з'явилася кровоточивість ясен при чищенні зубів, якої не було раніше?	28,3	8,7	17,3	46,0

Суб'єктивне оцінювання змін у порожнині рота за період воєнного конфлікту

Дані щодо оцінки змін у порожнині рота наведено у табл. 1.

Оцінка харчування

Порівняння показників харчування між пацієнтами та медичними працівниками виявило статистично значущі відмінності ($p < 0,05$). Група опитаних, які не мають відношення до медицини, дала статистично більшу кількість ствердних відповідей на запитання щодо збільшення споживання за рік солодкого, солодких газованих напоїв, підсолодження кави та чаю. Також відзначено дворазове збільшення за 2022 р. кількості осіб, які курять, серед пацієнтів (рис. 2).

Гігієнічний догляд за порожниною рота

Цей блок стосувався запитань щодо регулярності ранкового та вечірнього чищення зубів, кратності візитів до стоматолога за минулий рік, суб'єктивного оцінювання погіршень стану порожнини рота, які відбулися за рік. Медичні працівники показали вищу статистично значущу організованість у питаннях гігієнічного догляду за порожниною рота і відвідування стоматолога порівняно з групою пацієнтів (табл. 2). Погіршення регулярного догляду за зубами відзначили 42,5 % медичних працівників і 80,0 % пацієнтів. Ранкове чищення зубів пропускають більше половини пацієнтів та 8,5 % медпрацівників, а вечірнє проводять нерегулярно близько двох третин пацієнтів і лише 10,6 % медиків. Дискомфорт, пов'язаний із незадовільним станом порожнини рота, відчувають 63,75 % пацієнтів.

Обговорення

Проаналізовано відповіді на анкету щодо суб'єктивного стану порожнини рота як медичних працівників, так і їхніх пацієнтів, які перебувають у зоні воєнного конфлікту протягом року. Це дослідження перше такого плану, з достатнім розміром вибірки для виявлення статистично значущих відмінностей та різним характером практики гігієни порожнини рота. Недоліками дослідження є відсутність стандартної анкети для з'ясування скарг, характеру гігієни порожнини рота і харчування, а також те, що відповіді пацієнтів можуть бути неточними або нещирими.

Анкети були запропоновані не лише пацієнтам, а й медичним працівникам, і оскільки опитування було анонімним, то вони охоче взяли у ньому

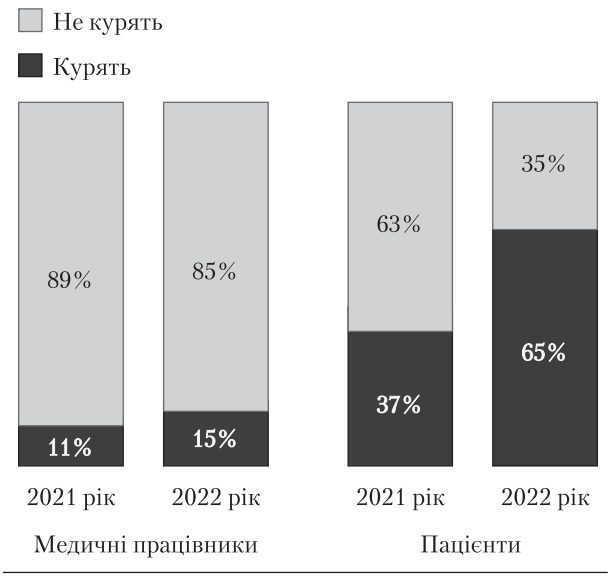


Рис. 2. Співвідношення курців/некурців у 2021 та 2022 р.

Таблиця 2. Анкета суб'єктивного оцінювання пацієнтом стану порожнини рота

Запитання			Медичні працівники, %	Пацієнти, %
1	Як часто ви відвідували лікаря-стоматолога для зняття зубного нальоту за останній рік?	1—2 рази	72,3	26,25
		Жодного разу	27,6	73,75
2	Чи став ваш догляд за зубами та яснами гіршим за останній рік?	Не змінився	57,4	20,0
		Значно погіршився	42,5	80,0
3	Чи з'явився у вас дискомфорт у спілкуванні з оточуючими через проблеми із зубами за останній рік?	Дискомфорту не відчуваю	89,3	47,5
		Є дискомфорт	8,5	52,5
4	Чи стало ранкове чищення зубів нерегулярним за останній рік, чого не було раніше?	Чищення регулярне	91,4	28,75
		Не кожен день	10,6	71,25
5	Чи стало вечірнє чищення зубів нерегулярним за останній рік, чого не було раніше?	Чищення регулярне	78,7	36,25
		Не кожен день	21,3	63,25

участь. Для нас інтерес становили можливі відмінності у відповідях між групами медичних працівників і пацієнтів, оскільки вважається, що медичні працівники стійкіші до хронічного стресу з огляду на специфіку їхньої роботи. Крім того, працівники охорони здоров'я розуміють, що здоров'я порожнини рота не можна відокремлювати від загального стану здоров'я, оскільки більшість захворювань порожнини рота тісно пов'язані із системними захворюваннями [5].

Найбільше ствердних відповідей отримано на запитання щодо появи кровоточивості ясен, болю та свербежу в яснах протягом останнього року. Також пацієнтів часто турбує неприємний запах з рота, сухість у порожнині рота і підвищена в'язкість слини, причому частка медичних працівників, які ствердно відповіли на ці запитання, була статистично меншою.

Варто уваги, що у більшості медичних працівників за минулий рік не змінився характер харчування, зокрема споживання солодких продуктів і газованих солодких напоїв, а курити на тлі стресу почали всього 4 % опитаних на відміну від пацієнтів, потреба яких у солодких продуктах значно збільшилася.

Добре відомо, що здорові звички харчування не лише задовольняють потреби в їжі, а й знижують ризик виникнення хронічних неінфекційних захворювань, пов'язаних із харчуванням. Однак стрес мотивує споживання смачних продуктів і негативно впливає на харчову поведінку через сигнальні шляхи винагороди в мозку [6]. Також деякі дослідження показують, що жінки схильніші до занепокоєння та споживання смачних продуктів, ніж чоловіки.

Медичні працівники продемонстрували кращі знання в галузі гігієни порожнини рота порівняно із пацієнтами. Можливо, це пояснюється тим, що медики більш обізнані щодо впливу солодкого на здоров'я зубів. Їм відомо, що загальний стан здоров'я пов'язаний зі здоров'ям порожнини рота, і що регулярна гігієна порожнини рота так само важлива, як і інший догляд за тілом.

Порожнина рота — це анатомічна зона, розташована поблизу від центрального органа нервової системи — головного мозку, що також зазнає впливу хронічного стресу та відповідає характерними змінами [7]. Безпосередня участь зазначеної анатомічної зони у формуванні різноманітних емоцій лише підтверджує її прямий зв'язок із центрами мозку. Під дією стресу майже завжди змінюється звичний догляд за ротовою порожниною, відбувається зміна пріоритету, і людина підсвідомо недотримується гігієнічного догляду ротової порожнини.

Висновки

Хронічний стрес, якого зазнає людина, яка перебуває в зоні воєнного конфлікту, — це чинник ризику негативних змін як у загальному статусі людини, так і у порожнині рота зокрема. Зазначено, що медичні працівники мають вищий рівень стресостійкості щодо звичок харчування та гігієнічного догляду за ротовою порожниною порівняно з їхніми пацієнтами. Особи, які перебувають під дією хронічного стресу, потребують ретельнішого спостереження лікарем. Розроблений опитувальник можна використовувати для вивчення впливу хронічного стресу на здоров'я порожнини рота у різних когортах.

Конфлікту інтересів немає.

Список літератури

1. Vasiliou A, Shankardass K, Nisenbaum R, Quiñonez C. Current stress and poor oral health. BMC Oral Health. 2016;16(1):88. doi: 10.1186/s12903-016-0284-y.
2. Aly NM, Elwan AH, Elzayet RM, et al. Association between COVID-19 stress, coping mechanisms and stress-related oral conditions among Egyptian adults: a cross-sectional study. Sci Rep. 2022;12:18062. https://doi.org/10.1038/s41598-022-22961-z.
3. Mariotti A. The effects of chronic stress on health: new insights into the molecular mechanisms of brain-body communication. Future Sci OA. 2015;1(3):FSO23. doi: 10.4155/fso.15.21.
4. Syed IU. Clearing the smoke screen: smoking, alcohol consumption, and stress management techniques among canadian long-term care workers. Int J Environ Res Public Health. 2020;17:6027. https://doi.org/10.3390/ijerph17176027.
5. Almoteb MM, Alalyani SS, Gowdar IM, Penumatsa NV, Siddiqui MA, Sharanesha RB. Oral hygiene status and practices among health-care workers: A cross-sectional study. J Int Oral Health 2019;11:268-73.
6. Ngan S, Chern B, Rajarathnam D, Balan J, et al. The relationship between eating disorders and stress among medical undergraduate: a cross-sectional study. Open Journal of Epidemiology. 2017;7:85-95. doi: 10.4236/ojepi.2017.72008.
7. Gholami N, Hosseini Sabzvari B, Razzaghi A, Salah S. Effect of stress, anxiety and depression on unstimulated salivary flow rate and xerostomia. J Dent Res Dent Clin Dent Prospects. 2017;11(4):247-52. doi: 10.15171/joddd.2017.043.

N. Y. Emelyanova

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

Effects of chronic stress caused by military conflict on the status of the oral cavity according to questionnaire data

Objective — to reveal the features of the subjective status and care of the oral cavity of patients during the year since the beginning of the military conflict in Ukraine based on questionnaire data.

Materials and methods. With the use of the designed and implemented questionnaire, the descriptive population-based anonymous investigation has been carried out. The analysis involved questionnaires of 127 adults, 37 % of subjects were medical professionals, and 63 % were patients of a therapeutic profile; women accounted for 61.4 %. The group of patients aged 35—49 years was the most numerous. The questionnaire included 18 questions and consisted of 4 blocks concerning changes in the character of dental complaints, the amount of sweet food, hygienic care and visits to the dentist during the year of the military conflict. Data were analyzed using SPSS software.

Results. Patients had significant differences in the number of positive answers regarding the appearance of complaints of dry mouth, increased viscosity of saliva, bad breath compared to the group of medical professionals. The latter demonstrated a higher level of discipline regarding hygienic care of the oral cavity, moderate consumption of sweets and visits to the dentist than patients. Compared to the year 2021, the number of smokers among patients has doubled.

Conclusions. Medical professionals demonstrated a higher level of stress resistance, they have greater knowledge about the effects of sweets on dental health, the effects of general health on oral health, and the importance of regular oral hygiene than their patients. Patients who are exposed to chronic stress need more careful monitoring by a doctor. The developed questionnaire can be used to study the impact of chronic stress on oral health in different cohorts.

Keywords: chronic stress, oral cavity, questionnaire.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Ємельянова НЮ. Вплив хронічного стресу, спричиненого воєнним конфліктом, на стан ротової порожнини за даними анкетування. Український терапевтичний журнал. 2023;1:39-43. http://doi.org/10.30978/UTJ2023-1-39.
- Emelyanova NY. Effects of chronic stress caused by military conflict on the status of the oral cavity according to questionnaire data. Ukrainian Therapeutic Journal. 2023;1:39-43. http://doi.org/10.30978/UTJ2023-1-39. Ukrainian.

DOI http://doi.org/10.30978/UTJ2023-1-44
УДК 616.34:616-008.9

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

Кишкова проникність та її роль у патогенезі метаболічно-асоційованих захворювань. Огляд літератури

Г. Д. Фадєєнко[1],
О. Є. Гріднєв[1],
С. В. Гріднєва[1, 2]

[1] ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України», Харків
[2] Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна

Висвітлено значення проникності кишкового бар'єра в патогенезі «метаболічних захворювань» (цукровий діабет, ожиріння тощо). Показано, що нормальна кишкова мікробіота відіграє важливу роль у підтримці цілісності кишкового епітеліального бар'єра, а порушення її гомеостазу значно впливає не лише на проникність кишечника, а й на системні запальні процеси, імунну функцію, резистентність до інсуліну та ліпідний обмін. Визначено, що «західна» дієта забезпечує мікробіоту інструментами, необхідними для протидії імунній системі господаря. Ці зміни можуть руйнувати кишковий бар'єр і спричинити розвиток метаболічної ендотоксинемії. Підвищена проникність кишечника для ендотоксину відіграє ключову роль у розвитку метаболічних змін унаслідок посиленої транслокації продуктів життєдіяльності бактерій та призводить до розвитку як місцевого, так і системного запалення низької градації. Кишкова мікробіота, впливаючи на метаболічні процеси у жировій тканині та печінці через зміну кишкової проникності, може спричинити системну резистентність до інсуліну і порушити регуляцію рівня глюкози. Зміни у взаємозв'язках між імунними клітинами кишечника та мікробіомом призводять до аберантних запальних перекосів і пов'язані з порушенням кишкового бар'єра, прогресуванням метаболічних захворювань та інсулінорезистентністю. Імунні клітини кишечника регулюють біодоступність гормонів шлунково-кишкового тракту, які контролюють рівень глюкози в крові та впливають на проникність кишкового бар'єра. Аномалії у щільних з'єднаннях міжклітинних зв'язків у кишечнику пов'язані з метаболічними та запальними захворюваннями. Порушення бар'єрної функції кишечника підтверджено як на тваринних моделях метаболічно-асоційованих захворювань, так і у дослідженнях за участю людей. Зазначено, що бар'єрна дисфункція є важливою причиною метаболічного синдрому. Наведено дані щодо впливу коригування способу життя (зміни в раціоні харчування, фізичні вправи) і терапевтичних стратегій (метформін, пребіотики та пробіотики, баріатрична хірургія) на проникність кишечника.

Ключові слова:
кишкова проникність, ліпополісахарид, кишковий бар'єр.

Із метаболічно-асоційованих захворювань найчастіше у світі реєструють метаболічний синдром (МС). Він також є найпоширенішим захворюванням (понад 25 % населення страждає на цю патологію) [147]. Згідно з прогнозами, до 2030 р. близько 38 % дорослого населення світу матиме надмірну масу тіла, ще 20 % страждатимуть на ожиріння, яке є основним компонентом МС і належить до групи захворювань, асоційованих з порушеннями метаболізму [31]. Останніми роками спостерігається тенденція до зростання кількості випадків найтяжчих типів ожиріння: скоригована на вік поширеність ожиріння з індексом маси тіла ≥ 40 кг/м^2 збільшилася з 2007 до 2018 р. з 5,7 до 9,2 % [52]. Відомо, що розвиток метаболічно-асоційованих захворювань значно підвищує ризик смертності насамперед від серцево-судинної та онкопатології, що має серйозні наслідки для здоров'я та економіки [147].

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Фадєєнко Галина Дмитрівна
чл.-кор. НАМН України, д. мед. н., проф., зав. відділу вивчення захворювань органів травлення і їхньої коморбідності з неінфекційними захворюваннями
E-mail: g.fadeenko@gmail.com
http://orcid.org/0000-0003-0881-6541

Отримано • *Received*
03/12/2022
Прийнято до друку • *Accepted*
11/01/2023

Дані досліджень свідчать, що шлунково-кишковий тракт відіграє важливу роль у патогенезі захворювань, асоційованих з порушеннями метаболізму. Кишкова мікробіота може впливати на розвиток метаболічних порушень і системних запальних реакцій. Це підтверджує наявність певних бактеріальних сигнатур, пов'язаних з різними метаболічно-асоційованими захворюваннями (цукровий діабет (ЦД), ожиріння, неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) тощо) [77, 118]. Відомо також, що на розвиток метаболічних порушень та порушення гомеостазу кишкової мікробіоти впливає спосіб життя (висококалорійне харчування, вживання підсолоджених напоїв, низька фізична активність) [1]. Установлено, що у пацієнтів з ожирінням дисбіоз значною мірою впливає на здатність кишкової мікробіоти споживати поживні речовини з раціону, системні запальні процеси, проникність кишкового бар'єра, імунну функцію, резистентність до інсуліну та ліпідний обмін [18, 29, 92, 142]. Із цих патогенетичних ланок останніми роками велику увагу приділяють вивченню ролі бар'єрної функції кишечника, порушення якої підтверджено на тваринних моделях ожиріння та ЦД [169].

Здоровий кишечник за рахунок наявності бар'єрної функції характеризується вибірковою проникністю для поживних речовин, води і продуктів життєдіяльності бактерій. Ці процеси регулюються нервовими, клітинними, імунними та гормональними чинниками [119]. Кишковий бар'єр містить багато компонентів. У нормі він запобігає проникненню шкідливих речовин (патогенні мікроорганізми, токсини), що надійшли ззовні (були проковтнуті), а порушення його функції може призвести до розвитку патологічних станів унаслідок попадання в кровотік у значних концентраціях метаболітів бактерій, що утворюються у просвіті кишечника [8, 40]. Фізіологічне функціонування кишкового бар'єра підтримується шляхом взаємодії між кишковою мікробіотою, імунною системою та кишковим епітелієм. Це сприяє підтриманню балансу між гомеостазом кишечника і запаленням [67, 173]. В цьому аспекті важливе значення має еубіоз через вплив мікробіому на бар'єрну функцію кишечника [111, 146]. У нормі у господаря є природний імунітет і толерантність до власної кишкової мікробіоти [91]. У здорових суб'єктів надходження невеликої кількості бактерій і бактеріальних продуктів з кишечника в брижові лімфовузли сприяє стимуляції імунної системи та розвитку імунної толерантності [93]. Як наслідок, мікроорганізми гинуть без значних системних запальних змін [89]. Однак надходження великої кількості патогенів унаслідок підвищення проникності кишкового бар'єра матиме системні наслідки. Якщо кишковий бар'єр стає патологічно проникним, то значна кількість патоген-асоційованих молекулярних патернів потрапляють у кровотік (насамперед портальний), стаючи ефекторами запальних змін унаслідок впливу на рецептори розпізнавання патерну [44, 125]. Доведено наявність «метаболічного» запалення низької градації — однієї з провідних ланок патогенезу метаболічно-асоційованої патології (МС, ожиріння, ЦД 2 типу, НАЖХП, атеросклерозу) [95]. Одним з основних чинників, що провокують розвиток зазначених запальних процесів низької градації, є «метаболічна» ендотоксемія [28], що свідчить про тісний зв'язок між кишковим мікробіомом і патогенетичними компонентами метаболічно-асоційованої патології. Її розвиток стає можливим унаслідок дисбіозу кишкової мікробіоти, який притаманний метаболічно-асоційованим захворюванням. Це призводить до збільшення проникності кишечника для ліпополісахариду (ЛПС) грамнегативних бактерій (ендотоксину), який відіграє важливу роль у розвитку метаболічних змін [90] та спричиняє як місцеве, так і системне запалення [13].

Відомо, що надлишок жирів призводить до надмірної кількості патогенних бактерій, які є джерелом ЛПС (ендотоксину), що також потенціюватиме розвиток «метаболічної» ендотоксемії [116]. Однак у цьому випадку важливим є тип жиру в раціоні, тому що в експерименті у мишей, які перебували на дієті з високим вмістом насичених жирів (на відміну від мишей, яких годували їжею з високим вмістом ненасичених жирів), формувався склад кишкової мікробіоти, що безпосередньо спричиняв розвиток системного запального процесу [16].

Надмірне споживання харчових цукрів (фруктоза, глюкоза) пов'язане зі збільшенням чисельності умовно-патогенних грамнегативних протеобактерій кишкової мікробіоти [36]. Гіперглікемія (як наслідок «західної» дієти) посилює втрату цілісності кишкового бар'єра, збільшуючи проникнення імуностимулювальних мікробних лігандів у базальну частину епітеліальних клітин кишечника, власну пластинку та судинну мережу [137]. Проникність кишкового бар'єра також збільшується за рахунок зміни цілісності щільних з'єднань за допомогою транскрипційного перепрограмування транспортера глюкози 2 типу залежних епітеліальних клітин [137]. У пацієнтів із ЦД спостерігали проникнення бактерій у щільний внутрішній шар слизу, розташований близько до епітелію, тоді як у контрольній групі, яка не страждала на ЦД, бактерії були наявні лише у зовнішньому шарі слизу. Проникнення бактерій

не залежало від індексу маси тіла, що дає підстави припустити, що ефект пов'язаний саме із впливом глюкози на бар'єрну функцію [21]. При ожирінні та ЦД 2 типу ЛПС активував абдомінальні та підшкірні адипоцити людини, що спричиняло підвищену імунну відповідь [30]. Неконтрольований метаболізм фруктози в тонкому кишечнику за участю фруктокінази С призводить до виснаження пулу АТФ та зниження експресії білків щільного з'єднання, і, як наслідок, — до підвищеної проникності кишкового бар'єра та ендотоксемії [170]. У пацієнтів з НАЖХП порівняно зі здоровими особами виявлено, що більше споживання фруктози з їжею було пов'язано зі значно вищими маркерами проникності кишечника та рівнем ендотоксинемії [138].

Раціон з високим вмістом жирів та цукру призводить до розвитку нечутливості до інсуліну та дисліпідемії [100], що спричиняє стеатоз печінки, а у подальшому — розвиток НАЖХП і ЦД 2 типу [59]. Установлено наявність прямо пропорційного зв'язку між проникністю тонкої кишки та ступенем інсулінорезистентності [55], високим рівнем ЛПС у сироватці крові пацієнтів із ЦД 1 типу, гіпертригліцеридемією і діастолічною гіпертензією [76].

Таким чином, харчування з високим вмістом жирів та цукру забезпечує мікробіоту інструментами, які необхідні для протидії толерогенній імунній системі господаря. Ці зміни можуть спричинити порушення кишкового бар'єра [158].

Ефекти бактеріального ЛПС (ендотоксину) реалізуються за допомогою розпізнавання Toll-подібними рецепторами (ТПР). Останні є однодоменними трансмембранними рецепторами, які належать до сімейства образ-розпізнавальних рецепторів і є важливими рецепторами вродженої імунної системи, оскільки здатні виявляти наявність мікробних інфекцій [62]. Вони експресуються імунними (макрофаги, дендритні клітини тощо) та неімунними клітинами, що розпізнають різні стимули — патоген-асоційовані молекулярні патерни (ЛПС, ліпопептиди, вірусну РНК, бактеріальну ДНК тощо) та молекулярні структури, пов'язані з пошкодженням молекули (білки теплового шоку тощо) [98]. Існує кілька типів ТПР, кожен з яких розпізнає специфічні мікробні компоненти та патогени. Так, ЛПС розпізнається ТПР 4 типу, це спричиняє вивільнення прозапальних цитокінів. Цей механізм є першою фізіологічною лінією захисту від бактеріальних інфекцій, але надмірна передача сигналів через ТПР4 може спричинити цитокіновий шторм і навіть системне запалення [66]. У цьому аспекті кишкова проникність набуває особливої важливості, тому що, як зазначено вище, при її підвищенні виникають умови для контактування значної кількості ендотоксину з ТПР4, що призводитиме до його надмірної активації.

Першим розпізнає ендотоксин на поверхні клітини ЛПС-зв'язувальний протеїн (ЛПС-ЗП). Він утворює комплекс з ліпідом, що входить до складу ЛПС, що дає змогу останньому закріпитися на поверхні клітин і взаємодіяти з CD14 [99], активуючи ТПР4 через два сигнальні шляхи: MyD88-залежний (має тенденцію виникати раніше і використовується всіма ТПР, окрім ТПР3) [86] і MyD88-незалежний. MyD88-залежний шлях полягає у рекрутуванні та активації кінази-4, яка асоційована з рецептором інтерлейкіну (ІЛ)-1, що через низку реакцій призводить до вивільнення ядерного фактора κB (NF-κB) та його транслокації в ядро з наступною ініціацією транскрипції прозапальних генів (ІЛ-18, ІЛ-6, ІЛ-1α і ІЛ-1β тощо) [66]. MyD88-незалежний шлях активується після стимуляції адаптерного білка TRIF, що призводить до фосфорилювання регуляторного фактора-3 інтерферону з наступною транслокацією до ядра NF-κB і активацією експресії інтерферон-індукованих генів та медіаторів запалення [66, 163].

Моделі на мишах показали важливість ТПР4 та його передачі сигналів в індукованій дієтою резистентності до інсуліну і атеросклерозу [127]. У мишей з нокаутом ТПР4, які перебували на високожировій дієті, розвивалася менша резистентність до інсуліну, ніж у мишей з того самого посліду, що отримували їжу без високого вмісту жиру [78]. У мишей із дефіцитом ТПР4 також рідше розвивався атеросклероз [35], зокрема схильні до атеросклерозу миші з дефіцитом ТПР4 або MyD88 мали менше атеросклеротичних бляшок [10]. У пацієнтів з атеросклерозом рівень ендотоксину в сироватці крові прямо пропорційно корелював з величиною співвідношення обводу талії та стегон, обводом талії, вмістом у сироватці крові інсуліну, тригліцеридів і загального холестерину та обернено пропорційно — з рівнем холестерину ліпопротеїдів високої густини у сироватці крові [94].

Зазначений каскад прозапальних подій у місцевому імунному ландшафті кишечника внаслідок потрапляння мікробних продуктів (крім активації продукції прозапальних цитокінів) також спричиняє зниження вмісту толерогенних протизапальних цитокінів і антитіл імуноглобуліну А (IgA). Отже, з одного боку, виникає значне порушення балансу у бік збільшення прозапальних цитокінів, що порушує роботу білків щільного з'єднання і негативно впливає на деякі сименсальні бактерії [51], з другого боку втрата антитіл IgA, що нейтралізують, призводить до

інвазії умовно-патогенної флори і пов'язаного з цим підвищення проникності стінки кишечника, створюючи хибне коло [88]. Зниження рівня секреторного IgA у калі при ожирінні, спричиненому дієтою, у мишей призводить до дисбактеріозу (збільшення кількості протеобактерій та зменшення кількості клостридій) у поєднанні з посиленням запалення у кишечнику і порушенням цілісності кишкового бар'єра [88]. Високоафінне вироблення IgA, що залежить від Т-клітин, зумовлене використанням Т-фолікулярних хелперних клітин, пов'язаних з виробленням IgA в моделі ожиріння, спричиненого дієтою [118]. Дефектна функція Т-фолікулярних хелперних клітин та IgA призводить до втрати клостридій та розмноження протеобактерій, що спричиняє порушення ліпідного обміну [118].

У нормі в імунному середовищі кишечника переважають толерогенні імунні клітини, що підтримують слизовий бар'єр, — регуляторні Т-клітини, які продукують ІЛ-10 (Трег), вроджені лімфоїдні клітини групи 3 (ВЛК3), що продукують ІЛ-22, і захисні Т-хелпери (Тх) 17, які секретують ІЛ-17 [70]. Крім того, IgA^+-антитілосекретувальні клітини (АСК) у великій кількості містяться у власній пластинці та виробляють секреторний IgA, який взаємодіє з кишковими бактеріями [70]. В умовах гомеостазу мікробні сигнали індукують кишкові популяції ВЛК3 до вироблення колоніїстимулювального фактора-2, який підтримує місцеві мононуклеарні фагоцити та їхню здатність секретувати трансформувальний фактор росту-β (ТФР-β) [102]. Мононуклеарні фагоцити реагують на сигнали бактерій виробництвом третинних лімфоїдних структур і високоафінних IgA-антитіл [73]. Ці клітинні фактори у поєднанні із секретованими факторами (ІЛ-5, ТФР-β і ліганд, що індукує проліферацію), підтримують наявність кишкового IgA, але показано, що при ожирінні, спричиненому дієтою, його вміст у власній пластинці кишечника зменшується [88]. Можливо, дефектні ВЛК3 та чутливість мононуклеарних фагоцитів до кишкової мікробіоти функціонують як механізм зниження IgA-відповідей, які регулюють склад кишкової мікробіоти при ожирінні.

Деякі імунні клітини кишечника можуть мігрувати в уражені запаленням «метаболічні» ділянки [103]. Під час метаболічно-асоційованого захворювання, пов'язаного з ожирінням, кишкові IgA^+-АСК потенційно націлені на комсенсальні мікроорганізми або власні антигени і можуть мігрувати в запалені метаболічні тканини щоб пом'якшити запалення. Показано накопичення інваріантних кишкових Т-клітин, асоційованих зі слизовою оболонкою, в печінці при МС [83]. Однак міграція з кишечника відбуватиметься крізь кишковий бар'єр, оскільки брак цих клітин може призвести до посилення запалення у кишечнику і, відповідно, до збільшення проникності його стінки [88].

Вважається, що ожиріння пов'язане з кількома порушеннями у вродженому імунному компартменті кишечника, що згодом асоціюється з розвитком резистентності до інсуліну. На мишачій моделі показано, що зменшена кількість ВЛК3, які секретують ІЛ-22 та ІЛ-17, має важливе значення для підтримки цілісності бар'єра кишкового епітелію [87]. Також продемонстровано патогенний ефект ВЛК тонкої кишки групи 2: миші з дефіцитом цих клітин були захищені від МС, а адаптивне перенесення цих клітин мишам з дефіцитом ВЛК2 відтворювало параметри метаболічного захворювання [123]. У людей виявлено обернено пропорційний зв'язок між кількістю кишкових ВЛК та індексом маси тіла, але функціональні наслідки цього ефекту незрозумілі [167].

Отже, клітини адаптивної імунної системи відіграють у кишечнику провідну роль у симбіотичних зв'язках між господарем та кишковою мікробіотою, а ожиріння призводить до формування прозапального середовища (зменшення Тх17-клітин, що продукують ІЛ-17, і Трег-клітин, що секретують ІЛ-10), яке пов'язане з дисфункцією кишечника і спричиняє порушення регуляції гомеостазу глюкози [41, 45]. Інваріантні Т-клітини, асоційовані зі слизовою оболонкою, які продукують ІЛ-17, можуть регулювати бар'єрну функцію кишечника шляхом ослаблення патогенних відповідей [148]. В експерименті ожиріння у мишей асоціювалося зі зменшенням в тонкому кишечнику кількості інваріантних кишкових Т-клітин, асоційованих зі слизовою оболонкою, але клітини, що зберігалися, мали активований $CD44^+$-фенотип, який спричиняв запалення кишечника та розвиток інсулінорезистентності [139].

Варто уваги, що інтерферон-γ також бере участь у каскаді мікробіологічного контролю при метаболічно-асоційованих захворюваннях. Зокрема він знижує рівень такого корисного коменсала, як *Akkermansia muciniphila* [51]. Відомо, що ожиріння пов'язане зі збільшенням кількості кишкових Т-клітин, що експресують інтерферон, а проникність стінки кишечника збільшується за рахунок місцевого дисбалансу цитокінів, насамперед за рахунок збільшення вмісту інтерферону-γ і фактора некрозу пухлин (ФНП) на тлі зниження рівня протизапальних бар'єрно-захисних цитокінів ІЛ-17 та ІЛ-22 [70]. Це призводить до деградації епітеліальних білків щільного з'єднання, антимікробних пептидів

(АМП) та муцину [123], що спричиняє збільшення проникності кишкового бар'єра і, відповідно, потрапляння значної кількості бактеріальних продуктів у кровообіг та метаболічні тканини (вісцеральну жирову тканину, печінку), де вони стимулюють місцеві імунні клітини (печінкові клітини Купфера, М1-подібні макрофаги вісцеральної жирової тканини), підсилюючи їхній прозапальний профіль і спричиняючи системну резистентність до інсуліну [19]. Є дані, які вказують, що сигнатура кишкової мікробіоти, асоційована з ожирінням, може впливати на органоспецифічні метаболічні процеси у жировій тканині та печінці, а зрештою — на системну резистентність до інсуліну та порушення регуляції рівня глюкози. Відомо, що в нормі клітини жирової тканини можуть перетворюватися на термогенні коричневі адипоцити, що розсіюють енергію під час процесу, опосередкованого ВЛК та еозинофілами жирової тканини, що значно підвищує чутливість до інсуліну, але при ожирінні цей процес порушується [15]. Виснаження гомеостатичного коменсального мікробіому може погіршити термогенез, а поліпшення мікробіому, пов'язаного з ожирінням, сприятиме відновленню термогенних процесів та може поліпшити порушену внаслідок ожиріння толерантність до глюкози і чутливість до інсуліну [82, 88].

Ще одним чинником, що впливає на кишковий бар'єр, є дефензини — катіонні пептиди з антимікробними властивостями, які є важливою частиною вродженого імунітету. У людей їх класифікують на три підродини залежно від розташування дисульфідного зв'язку: α, β та θ [32]. У секреторних гранулах клітинами Панета, які розташовані в тонкій кишці, експресуються і зберігаються α-дефензини [6, 114]. Дані останніх досліджень щодо зниження експресії α-дефензину HD-5 у тонкій кишці в осіб з ожирінням порівняно з контролем (нормальна маса тіла) свідчать про наявність зв'язку між зміненою функцією клітин Панета та ожирінням [56]. Посилена бактеріальна транслокація внаслідок підвищення проникності кишкового бар'єра призводить до порушення антимікробного захисту клітинами Панета [136]. Бета-дефензини продукуються епітеліальними клітинами кишечника, зокрема слизовою оболонкою товстої кишки, і у товстій кишці є основними вродженими захисними силами господаря [156]. Так, конститутивна експресія β-дефензину 1 типу запобігає мікробній інвазії, зміцнюючи слизовий бар'єр кишечника [11], β-дефензини 3 типу знижують рівень ФНП-α та ІЛ-6 у макрофагах, індукований ЛПС [14].

Додатковий внесок імунних клітин кишечника у розвиток метаболічно-асоційованих захворювань реалізується за рахунок регулювання біодоступності гормонів шлунково-кишкового тракту, які контролюють рівень глюкози в крові. У гомеостатичних умовах інтраепітеліальні лімфоцити кишечника експресують рецептор глюкагоноподібного пептиду (ГПП)-1, який при передачі сигналів знижує вироблення прозапальних цитокінів [168]. У нормі ГПП посилює секрецію інсуліну, а отже, зниження рівня глюкози в крові, але при ожирінні кишкові епітеліальні лімфоцити можуть його ізолювати для обмеження біодоступності [54]. Глюкагоноподібний пептид-1 може регулювати вміст кишкового IgA і активність мієлоїдних клітин, які змінюють фенотипи та функціональність при ожирінні [96]. Ожиріння також пов'язане зі зменшенням кількості ентероендокринних L-клітин [54], які секретують ГПП-1, що додатково спричиняє зниження його рівня. В умовах прозапального статусу, зумовленого ожирінням, активовані інтраепітеліальні лімфоцити кишечника можуть посилювати експресію молекул (дипептидилпептидази-4 тощо), які руйнують ГПП-1, що також знижує його біоактивність [141].

У пацієнтів із ЦД 2 типу зниження рівня ГПП-2 було пов'язане з порушенням експресії зонуліну-1, оклюдину та клаудину-1, що призводило до порушень проникності бар'єра щільних з'єднань [166]. Цілісність щільних з'єднань регулюється розташуванням, а також взаємодією між периферичними та інтегральними трансмембранними протеїнами, такими як оклюдини, клаудини та молекула адгезії з'єднання, що призводить до утворення щільного з'єднання між сусідніми епітеліальними клітинами і клітинами, розташованими в апікальній частині сполучного комплексу. Комплекс зміцнюється цитоплазматичними каркасами і адаптерними протеїнами, такими як zonula occluden (ZO) -1, -2 та -3 [79]. Усі з'єднання, що регулюють парацелюлярну проникність за винятком ZO, є мембранними протеїнами і проникають у парацелюлярний простір між епітеліальними клітинами [80]. ZO-1 є одним з основних протеїнів щільного з'єднання, який експресується як на епітеліальних, так і на ендотеліальних клітинах та утворює безперервний міжклітинний бар'єр між ними [22]. Аномалії у щільних з'єднаннях пов'язані з метаболічними та запальними захворюваннями, оскільки щільні з'єднання можуть уражатися як патогенними, так і коменсальними бактеріями [106, 143]. Зонулін наявний переважно у порожній кишці та дистальному відділі клубової кишки, але відсутній у товстій кишці [126]. Його рівень при ожирінні безпосередньо корелює з індексом маси тіла та вмістом вісцерального жиру [97]. Також рівень

ІЛ-6 був пов'язаний з нижчою експресією зонуліну та клаудинів у дорослих осіб, які страждають на ожиріння [101].

Крім щільних з'єднань, що контролюють паракліти нну проникність, комплекс з'єднань між епітеліальними клітинами також характеризується адгезійними з'єднаннями та десмосомами. Нижче за «щільні з'єднання» розташовані «адгезивні з'єднання», які мають важливе значення для передачі сигналів від клітини до клітини шляхом приєднання до актинових ниток сусідніх епітеліальних клітин і підтримки стабільності епітелію [46]. «Адгезивні з'єднання» містять трансмембранні сполучні протеїни Е-кадгерину і нектин, закріплені внутрішньоклітинними компонентами сімейства катенінів: β-катеніном, який зв'язує α-катенін, який зв'язується з іншими протеїнами, регулюючи організацію актинового цитоскелета [79]. На цитоплазматичному боці кожної плазматичної мембрани є протеїнова цитоплазматична бляшка, що належить до плакоглобіну та плакофілінів або сімейства плакінів (десмоплакін), вони з'єднуються з клітинами за рахунок лінкерних протеїнів (кадгерин, десмоглеїн і десмоколін) у позаклітинному просторі [74]. Е-кадгерин відіграє важливу роль у підтриманні гомеостазу кишечника [124] та цілісності кишкового бар'єра [108]. Десмосоми забезпечують механічну міцність, з'єднуючись із проміжними нитками (які беруть участь у міжклітинній адгезії) сусідніх епітеліальних клітин [7] та прикріплюючись до протеїнової цитоплазматичної бляшки [117]. Щілинні з'єднання містять коннексини, які утворюють канал, що забезпечує транспорт невеликих молекул між сусідніми клітинами, і регулюють ріст та диференціювання клітин [47]. Утворення та підтримка щільних з'єднань регулюється сигнальними шляхами, такими як протеїнкінази С та кінази легкого ланцюга міозину. Фосфорилювання протеїнів щільного з'єднання за допомогою протеїнкінази С чинить регулювальну дію, оскільки С-кінець оклюдину взаємодіє із ZO-1 [61]. Прозапальні цитокіни, такі як ФНП-α та інтерферон-γ, також спричиняють збільшення проникності щільних з'єднань за рахунок зниження рівня ZO-1 та, відповідно, пригнічення бар'єрної функції щільних з'єднань [129, 165]. Установлено, що ЛПС також змінює синтез протеїнів щільного з'єднання кишкового епітелію, що призводить до формування «дірявої кишки» і дає змогу ендотоксину переміщатися з просвіту кишечника в кров, що спричиняє гіперпродукцію прозапальних цитокінів та утворення хибного кола [129].

Як зазначено вище, раціон, багатий на насичені жири і цукри, при дефіциті харчових волокон та овочів спричиняє значні зміни у кишковій мікробіоті, зокрема зміну мікробної ферментації неперетравлюваних вуглеводів, що призводить до вироблення таких метаболітів, як коротколанцюгові жирні кислоти (КЛЖК) [5, 33]. Це важлий чинник ризику розвитку ожиріння [72], оскільки КЛЖК є основним джерелом енергії для колоноцитів (бутират) та мають ключову метаболічну активність на системному рівні: потрапляючи з кишечника у печінку через портальний кровообіг, вони регулюють процеси ліпогенезу та глюконеогенезу [81]. У пацієнтів із ЦД 2 типу спостерігається зменшення кількості бактерій, які продукують бутират [120], тоді як прийом добавок КЛЖК збільшував кількість цих бактерій та рівень ГПП-1 [171]. Крім того, КЛЖК стимулюють протизапальні реакції Т-клітин, посилюючи регуляторну функцію Т-клітин і секрецію ІЛ-10 [128], та поляризують кишкові макрофаги до протизапального фенотипу, збільшуючи окисне фосфорилювання та метаболізм ліпідів, а також спричиняють синтез кишкового IgA [160].

До інших метаболітів, які можуть опосередковувати корисні ефекти та поліпшувати метаболічну дисфункцію, пов'язану з ожирінням, через вплив на кишкову проникність, зараховують з'єднання на основі триптофану, які передають сигнали через рецептор арил-вуглеводню, та вторинні жовчні кислоти, що функціонують через фарнезоїдний Х-рецептор (ФР-Х) [154].

Рецептор арил-вуглеводню пов'язує ендогенні метаболіти і продукти мікробіоти та сприяє виживанню і функціонуванню імунних клітин кишечника [12, 158]. Специфічна для імунних клітин активація рецептора арил-вуглеводню призводить до секреції Трег-клітинами ІЛ-10 та ВЛКЗ-асоційованої продукції ІЛ-22 [50, 144]. «Західна дієта» пов'язана зі зменшенням кількості видів кишкових бактерій, які продукують ліганди рецептора арил-вуглеводню, що спричиняє зниження рівня ІЛ-22 та бар'єрної функції кишечника [107]. Водночас, оксазоли, що продукуються бактеріями, можуть індукувати передачу сигналів рецептором арил-вуглеводню на епітеліальних клітинах кишечника, що обмежує продукцію ІЛ-10 на тлі підвищення продукції ІЛ-13 та інтерферону-γ і, відповідно, спричиняє запалення кишечника [60]. В експерименті хімічно подібний до метаболітів триптофану ліганд рецептора арил-вуглеводню посилював бар'єрно-захисні імунні реакції і зменшував пов'язану з ожирінням дисрегуляцію глюкози та резистентність до інсуліну у мишей, які перебували на дієті з високим вмістом жирів [85]. Також показано, що рецептор арил-вуглеводню функціонує як біосенсор, який впливає на перистальтику кишечника [109].

Крім перетравлення поживних речовин мікробіота також сприяє біотрансформації в кишечнику первинних жовчних кислот (ЖК), у вторинні, які відіграють ключову роль у перетравленні жиру в кишечнику і діють як потужні сигнальні гормоноподібні агоністи [49]. Цікаво, що сенсибілізація до інсуліну після баріатричної операції в осіб з ожирінням може бути опосередкована змінами передачі сигналів мікробного метаболіту ЖК ФР-Х [152]. Передача сигналів ЖК через ФР-Х збільшує протизапальний профіль мононуклеарних фагоцитів і Т-клітин [20]. Показано, що обмежений кишечником агонізм ФР-Х при пероральному введенні фексараміну індукував фактор росту фібробластів-15 і посилював термогенез [39]. Фарнезоїдний Х-рецептор впливає на бар'єрну функцію через протизапальні ефекти та імунорегуляцію, що призводить до вироблення антибактеріальних продуктів у кишечнику і таким чином опосередковано впливає на бар'єрну функцію [34, 58]. Цікаво, що в експерименті на мишачій моделі метаболіти ЖК були необхідні для підтримки Трег-клітин товстої кишки і пов'язані з контролем запалення кишечника [130]. Підвищення шляхом бактеріальної декон'югації цитотоксичних вторинних ЖК (дезоксихолевої і літохолевої) збільшує їхню доставку через портальну вену в печінку, що спричиняє подальше її ушкодження [119]. Як сигнальні молекули ЖК діють через рецептор, пов'язаний з протеїном TGR5 [42]. Відсутність рецептора, пов'язаного з протеїном TGR5, у мишей з нокаутом призвела до зміни клітин слизової оболонки та порушення щільних з'єднань, що збільшило проникність кишечника [26]. Не слід забувати, що деякі ЖК (хенодезоксихолева та дезоксихолева) можуть токсично впливати на епітелій кишечника і спричиняти порушення кишкового бар'єра [4, 110]. Дослідження *in vitro* показало, що ЖК модифікують протеїни щільного з'єднання і таким чином підвищують проникність кишечника [121].

Рецептор Pregnane X належить до ядерних рецепторів, його основною функцією є розпізнавання наявності чужорідних токсичних речовин з наступною активацією протеїнів, що беруть участь у детоксикації та виведенні цих речовин з організму. Взаємодія індолпропіонової кислоти, що продукується специфічною кишковою мікробіотою, з рецептором Pregnane X посилює вироблення сполучних протеїнів, що знижує проникність стінки кишечника [150]. Установлено нижчий рівень у сироватці крові індолпропіонової кислоти у пацієнтів з ожирінням та ЦД 2 типу порівняно з худими особами [63].

Алкоголь значною мірою впливає на мікробіом кишечника і кишкову проникність [151]. Відомо, що ендотоксини, одержані з кишкових бактерій, відіграють вирішальну роль у патогенезі алкогольного пошкодження печінки [159]. Алкоголь підвищує проникність кишечника для ЛПС [157]. Основний окисний метаболіт алкоголю — ацетальдегід змінює структуру кишкового бар'єра, ушкоджуючи клітини кишкового епітелію та руйнуючи щільні з'єднання епітелію, що призводить до збільшення проникності стінки кишечника [9, 131]. У кількох дослідженнях у чоловіків з хронічним зловживанням алкоголем та алкогольною хворобою печінки виявили сильну кореляцію між показниками проникності та вмістом ендотоксинів у плазмі [69, 84, 115]. Алкоголь порушує експресію ZO-1 і клаудину-1, а отже, функцію епітеліального бар'єра [155] аналогічно дії прозапальних цитокінів (ФНП-α, ІЛ-6, інтерферон-γ) [24].

На проникність кишечника можна вплинути при застосуванні загальнотерапевтичних стратегій коригування способу життя (зміна раціону харчування, фізичні вправи), лікарських засобів (метформін, пребіотики та пробіотики) і баріатричної хірургії.

Як зазначено вище, численні дослідження виявили зв'язок між дієтами з високим вмістом жирів і/або вуглеводів та ендотоксемією [2, 48]. Установлено, що пацієнти з ЦД 2 типу мають не лише вищу концентрацію ЛПС, а й більші постпрандіальні коливання рівня ЛПС після їди з високим вмістом жиру [53]. Показано, що обмеження калорійності зменшує ендотоксинсемію [38] і кількість циркулюючих запальних моноцитів [64]. У жінок з ожирінням, у яких зменшилася маса тіла після 4-тижневої дуже низькокалорійної дієти, виявлено зниження рівня маркерів запалення та ендотоксемії, що може свідчити про нормалізацію кишкової проникності [112].

Наявність жиророзчинних вітамінів також впливає на деякі компоненти бар'єра слизової оболонки: цілісність епітелію, вроджену і адаптивну імунні системи та кишкову мікробіоту. Видалення рецепторів вітаміну D у нокаутованих мишей підвищувало проникність стінки товстої кишки [113]. Введення вітаміну Д мишам в іншій моделі [149] підтримувало експресію білків щільного з'єднання (ZO-1, оклюдину, клаудину-1), що поліпшило бар'єрну функцію. Дефіцит вітаміну А був пов'язаний зі зміною вироблення слизу, зниженням рівня дефензину-6 та збільшенням експресії ТПР у щурів, що спричиняло порушення як гуморального, так і клітинного імунітету слизової оболонки та підвищувало сприйнятливість до кишкової інфекції [3].

Цікавими є дані, що поліфеноли, які містяться в шкірці плоду граната, на щурячій моделі

зменшували вплив дієти з високим вмістом жирів на хронічні запальні реакції низької градації та рівень ендотоксинемії і запалення у товстій кишці [172], а добавки антоціаніну (флавоноїд, який відповідає за забарвлення фруктів) — вплив високожирової дієти на кишковий бар'єр на мишачій моделі, про що свідчили нижчий рівень ендотоксину в плазмі, підвищена експресія протеїнів щільного з'єднання (ZO-1, оклюдину, клаудину-1) [71]. Щоденне споживання багатого на антоціани екстракту новозеландської чорної смородини протягом 5 тиж сприяло підвищенню вмісту ІЛ-10 у плазмі та секреторного IgA [57].

У дослідженні, проведеному на щурах, у групі, яка отримувала цистеїн (необхідний для вироблення потужного антиоксиданту глутатіону [133]), спостерігали відновлення проникності стінки кишечника, порушеної після інфекції *Salmonella enteritidis*, без зміни рівня маркерів запалення [145]. Метіонін-обмежена дієта поліпшувала бар'єрну функцію кишечника, знижувала вміст ЛПС у плазмі крові мишей і сприяла індукції експресії мРНК білків щільного з'єднання (оклюдин, ZO-1 та клаудин-3) у зразках здухвинної та товстої кишки, а також зниженню кількості прозапальних бактерій [43, 164]. Глутамін посилює проліферацію кишкового епітелію, оскільки він є джерелом аденозинтрифосфату для клітин і субстратом метаболічних шляхів для виробництва нуклеотидів та глутатіону [153]. Він також контролює проліферацію клітин за допомогою сигнальних шляхів, таких як позаклітинна сигнально-регульована протеїнкіназа 1/2 і c-Jun NH_2-термінальні кінази, та взаємодіє з факторами росту (епітеліальний фактор росту, ТФР, інсуліноподібний фактор росту-1) [153]. У Т-лімфоцитах та В-лімфоцитах і епітеліальних клітинах глутамін знижував рівень прозапальних ІЛ-6 та ІЛ-8 і підвищував вміст протизапального ІЛ-10 [27]. Відомо, що частина L-триптофану в організмі метаболізується за участі кишкової мікробіоти з утворенням похідних індолу (зокрема 3-індолпропіонової кислоти) [135]. Також триптофан може впливати на проникність стінки кишечника через ядерні рецептори (рецептор арил-вуглеводню тощо) [17].

Деякими дослідниками показано, що фізичні вправи також можуть збільшити різноманітність мікробіоти, змінити її склад та послабити запалення кишечника [68].

Застосування лікарських препаратів та харчових добавок часто має суттєвий вплив на компоненти кишкового бар'єра. Так, лікування метформіном змінює кількісний склад мікробіоти, сприяючи збільшенню вмісту корисної *Akkermansia muciniphilia*, інгібуючи патогенний *Bacteroides fragilis*, змінюючи рівень глікурсодезоксихолевої кислоти і фенотип імунних клітин на протизапальний [134]. Захисний ефект добавок інуліну та бутирату натрію на кишковий бар'єр частково опосередковується посиленою експресією молекул щільних з'єднань. Виявлено вищий рівень оклюдину у мишей, яких годували фруктаном інулінового типу [23]. Аналогічні корисні ефекти зареєстровано для бутирату, який підвищував вміст ZO-1 та оклюдину [162].

Декілька досліджень показали підвищений вміст протеїнів щільного з'єднання та ослаблення впливу ЛПС на кишковий бар'єр після введення пробіотиків [65]. У моделі коліту у мишей виявлено зниження проникності стінки кишечника для *S. boulardii* [161]. Установлено часткове відновлення експресії клаудину-1 та цілісності бар'єра в моношарах Т-клітин товстої кишки в осіб, інфікованих *Shigella flexneri* [105]. В іншому плацебоконтрольованому дослідженні на здорових добровольцях *Lactobacillus plantarum* TIFN101 індукувала специфічну транскрипцію генів бар'єрних протеїнів, які беруть участь у процесах відновлення у кишечнику, пошкодженому індометацином [104]. Застосування *Lactobacillus reuteri* сприяло зміцненню цілісності кишкового бар'єра за рахунок збільшення вироблення бутирату та посилення експресії протеїнів щільного з'єднання (оклюдину і клаудину) [122]. Комбінований пробіотик VSL#3 захищав епітеліальний бар'єр, запобігаючи зниженню експресії протеїнів щільного з'єднання (оклюдину, ZO-1 і кількох клаудинів) і збільшенню коефіцієнта апоптозу [75].

Сучасним цікавим терапевтичним напрямом є використання генетично модифікованих бактерій. Цей підхід дав змогу створити бактерії, які секретують ІЛ-10 для зменшення запалення кишечника [132], і був використаний як терапія ЦД 1 і 2 типу за допомогою ГПП-1 [37] або N-ацилфосфатидилетаноламіну [25], секретованих синтетичними бактеріями, для поліпшення гомеостазу глюкози.

Також показано, що баріатрична хірургія спричиняє тривалі зміни в кишковій мікробіоті. Післяопераційний стан таких пацієнтів характеризується змінами метаболізму ЖК, які пов'язані зі збільшенням передачі сигналів ФР-Х та зменшенням запалення (насамперед у вісцеральній жировій тканині) за рахунок зменшення накопичення Т-клітин та макрофагів [140].

Таким чином проникність кишкового бар'єра прямо пов'язана з кишковою мікробіотою, яка відіграє важливу роль у підтримці цілісності кишкового епітеліального бар'єра. Характерні зміни у кишковій мікробіоті, що асоціювалися

з підвищенням кишкової проникності та метаболічною ендотоксинемією, виявлені при різноманітній метаболічно-асоційованій патології (ожиріння, МС, ЦД тощо). Крім того, кишкова мікробіота чинить важливу модулюючу дію на імунологічні фактори, які регулюють гомеостаз кишечника та запалення слизової оболонки і також впливають на формування «дірявої кишки». Зміни у перехресних взаємовідносинах між імунними клітинами кишечника та видами мікроорганізмів (вісь мікробіом — кишкові клітини) пов'язані з прогресуванням метаболічних захворювань та є новим важливим напрямом досліджень інсулінорезистентності, пов'язаної з ожирінням. Змінена кишкова мікробіота та подальше пошкодження кишечника призводять до збільшення надходження ендотоксину з наступним розвитком системного запалення низької градації, що є однією з основних ланок патогенезу метаболічно-асоційованих захворювань. Стан кишкового бар'єра часто зумовлений характером споживання їжі за рахунок опосередкованого впливу харчових речовин, що містяться в ній або утворюються внаслідок її перетравлювання (поліфенолів, цукрів, жирів, амінокислот, КЛЖК тощо). У цьому аспекті ефективними стратегіями впливу на проникність кишечника є зміни в раціоні харчування, застосування пребіотиків і пробіотиків та баріатричне хірургічне втручання. Розуміння сигнальних осей кишкових імунних клітин та перехресних взаємовідносин з кишковими мікроорганізмами та проникністю кишкового бар'єра має важливе значення для визначення терапевтичних цілей при лікуванні МС, ожиріння та іншої метаболічно-асоційованої патології.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження — Г.Д.Ф., О.Є.Г.; добір літератури — С.В.Г.; опрацювання матеріалу, написання тексту, редагування — Г.Д.Ф., О.Є.Г., С.В.Г.

Список літератури

1. Albillos A, Gottardi A, Rescigno M. The gut-liver axis in liver disease: Pathophysiological basis for therapy. J Hepatol. 2019;72:558-577. doi: 10.1016/j.jhep.2019.10.003.
2. Amar J, Burcelin R, Ruidavets JB, et al. Energy intake is associated with endotoxemia in apparently healthy men. Am J Clin Nutr (2008) 87:1219-23. 10.1093/ajcn/87.5.1219.
3. Amit-Romach E, Uni Z, Cheled S, Berkovich Z, Reifen R. Bacterial population and innate immunity-related genes in rat gastrointestinal tract are altered by vitamin A-deficient diet. J Nutr Biochem. 2008;20:70-7, 2009. doi: 10.1016/j.jnutbio.2008.01.002.
4. Araki Y, Fujiyama Y, Andoh A, et al. Hydrophilic and hydrophobic bile acids exhibit different cytotoxicities through cytolysis, interleukin-8 synthesis and apoptosis in the intestinal epithelial cell lines. IEC-6 and Caco-2 cells. Scand J Gastroenterol. 2001;36:533-9. doi: 10.1080/003655201750153430.
5. Backhed F, Ding H, Wang T, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. Proc Natl Acad Sci. USA. 2004;101:15718-23. doi: 10.1073/pnas.0407076101.
6. Bevins CL, Salzman NH. Paneth cells, antimicrobial peptides and maintenance of intestinal homeostasis. Nat Rev Microbiol. 2011;9:356-68. doi: 10.1038/nrmicro2546.
7. Bhat A, Uppada S, Achkar IW, et al. Tight junction proteins and signaling pathways in cancer and inflammation: A functional crosstalk. Front Physiol. 2019;10:1-19. 10.3389/fphys.2018.01942.
8. Bischoff SC, Barbara G, Buurman W, et al. Intestinal permeability — a new target for disease prevention and therapy. BMC Gastroenterol. 2014;14:189. doi: 10.1186/s12876-014-0189-7.
9. Bishehsari F, Magno E, Swanson G, Desai V, Voigt RM, Forsyth CB, Keshavarzian A. Alcohol and gut-derived inflammation. Alcohol Res Curr Rev. 2017;38(2):163-71.
10. Björkbacka H, Kunjathoor VV, Moore KJ, et al. Reduced atherosclerosis in MyD88-null mice links elevated serum cholesterol levels to activation of innate immunity signaling pathways. Nat Med. 2004;10:416-21.doi: 10.1038/nm1008.
11. Blyth GA, Connors L, Fodor C, Cobo ER. The network of colonic host defense peptides as an innate immune defense against enteropathogenic bacteria. Front Immunol. 2020;11:965. doi: 10.3389/fimmu.2020.00965.
12. Bock KW. Aryl hydrocarbon receptor (AHR) functions in NAD (+) metabolism, myelopoiesis and obesity. Biochem. Pharmacol. 2019;163:128-32. doi: 10.1016/j.bcp.2019.02.021.
13. Boutagy NE, McMillan RP, Frisard M, Hulver MW. Metabolic endotoxemia with obesity: Is it real and is it relevant? Biochimie. 2016;124:11-20. doi: 10.1016/j.biochi.2015.06.020.
14. Brandenburg K, Marx G, Schuerholz T. Antimicrobial peptides and their potential application ininflammation and sepsis. Crit Care. 2012;16(2):207. doi: 10.1186/cc11220.
15. Brestoff JR, et al. Group 2 innate lymphoid cells promote beiging of white adipose tissue and limit obesity. Nature. 2015;519:242-6. doi: 10.1038/nature14115.
16. Caesar R, Tremaroli V, Kovatcheva-Datchary P, Cani PD, Bäckhed F. Crosstalk between gut microbiota and dietary lipids aggravates WAT inflammation through TLR signaling. Cell Metab. 2015;22:658-68. doi: 10.1016/j.cmet.2015.07.026.
17. Camilleri M, Lyle BJ, Madsen KL, Sonnenburg J, Verbeke K, Wu GD. Role for diet in normal gut barrier function: developing guidance within the framework of food-labeling regulations. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2019;317:G17–G39. doi: 10.1152/ajpgi.00063.2019.
18. Camilleri M. Leaky gut: mechanisms, measurement and clinical implications in humans. Gut. 2019;68:1516-26. doi: 10.1136/gutjnl-2019-318427.
19. Cani PD, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. Diabetes. 2007;56:1761-72. doi: 10.2337/db06-1491.
20. Cao W, et al. The xenobiotic transporter Mdr1 enforces T cell homeostasis in the presence of intestinal bile acids. Immunity. 2017;47:1182-96.e1110. doi: 10.1016/j.immuni.2017.11.012.
21. Chassaing B, Raja SM, Lewis JD, Srinivasan S, Gewirtz AT. Colonic microbiota encroachment correlates with dysglycemia in humans. Cell Mol Gastroenterol Hepatol. 2017;4:205-21. doi: 10.1016/j.jcmgh.2017.04.001.
22. Chelakkot C, Ghim J, Ryu SH. Mechanisms regulating intestinal barrier integrity and its pathological implications. Exp Mol Med. 2018;50:103. doi: 10.1038/s12276-018-0126-x.
23. Chen K, Chen H, Faas MM, et al. Specific inulin-type fructan fibers protect against autoimmune diabetes by modulating gut immunity, barrier function, and microbiota homeostasis. Mol Nutr Food Res. 2017;61. doi: 10.1002/mnfr.201601006.
24. Chen P, Starkel P, Turner JR, Ho SB, Schnabl B. Dysbiosis-induced intestinal inflammation activates tumor necrosis factor receptor I and mediates alcoholic liver disease in mice. Hepatology. 2015;61(3):883-94.

25. Chen Z, et al. Incorporation of therapeutically modified bacteria into gut microbiota inhibits obesity. J Clin Investig. 2014;124:3391-406. doi: 10.1172/JCI72517.
26. Cipriani S, Mencarelli A, Chini MG, et al. The bile acid receptor GPBAR-1 (TGR5) modulates integrity of intestinal barrier and immune response to experimental colitis. PLoS One. 2011;6:e25637. [Erratum in PLoS One 8:2013.] doi: 10.1371/journal.pone.0025637.
27. Coëffier M, Marion R, Ducrotté P, Déchelotte P. Modulating effect of glutamine on IL-1β-induced cytokine production by human gut. Clin Nutr. 2003;22:407-13. doi: 10.1016/S0261-5614(03)00040-2.
28. Coleman MJ, Espino LM, Lebensohn H, et al. Individuals with metabolic syndrome show altered fecal lipidomic profiles with no signs of intestinal inflammation or increased intestinal permeability. Metabolites. 2022 May; 12(5):431. doi: 10.3390/metabo12050431.
29. Cox AJ, Zhang P, Bowden DW, Devereaux B, et al. Increased intestinal permeability as a risk factor for type 2 diabetes. Diabetes Metab. 2017;43:163-6. doi: 10.1016/j.diabet.2016.09.004.
30. Creely SJ, McTernan PG, Kusminski CM, et al. Lipopolysaccharide activates an innate immune system response in human adipose tissue in obesity and type 2 diabetes. Am J Physiol — Endocrinol Metab. 2007;292:740-7. doi: 10.1152/ajpendo.00302.2006.
31. De Meyts P, Delzenne N. Editorial: The brain—gut—microbiome network in metabolic regulation and dysregulation. Front. Endocrinol. 2021;12:760558. doi: 10.3389/fendo.2021.760558.
32. De Paula VS, Valente AP. A dynamic overview of antimicrobial peptides and their complexes. Molecules. 2018;23(8):2040. doi: 10.3390/molecules23082040.
33. den Besten G, et al. Short-chain fatty acids protect against high-fat diet-induced obesity via a PPARγ-dependent switch from lipogenesis to fat oxidation. Diabetes. 2015;64:2398-408. doi: 10.2337/db14-1213.
34. Ding L, Yang L, Wang Z, Huang W. Bile acid nuclear receptor FXR and digestive system diseases. Acta Pharm Sin B. 2005;5:135-44. doi: 10.1016/j.apsb.2015.01.004.
35. Ding Y, Subramanian S, Montes VN, Goodspeed L, Wang S. Toll-like receptor 4 eficiency decreases atherosclerosis but doesnot rpotect against inflammation inobese LDL receptor-deficient mice. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2013;32:1596-604. doi: 10.1161/ATVBAHA.112.249847.
36. Do MH, Lee E, Oh MJ, Kim Y, Park HY. High-glucose or -fructose diet cause changes of the gut microbiota and metabolic disorders in mice without body weight change. Nutrients. 2018;10.
37. Duan FF, Liu JH, March JC. Engineered commensal bacteria reprogram intestinal cells into glucose-responsive insulin-secreting cells for the treatment of diabetes. Diabetes. 2015;64:1794-803. doi: 10.2337/db14-0635.
38. Fabbiano S, et al. Functional gut microbiota remodeling contributes to the caloric restriction-induced metabolic improvements. Cell Metab. 2018;28:907-21.e907. doi: 10.1016/j.cmet.2018.08.005.
39. Fang S, et al. Intestinal FX. R. agonism promotes adipose tissue browning and reduces obesity and insulin resistance. Nat. Med. 2015;21:159-65. doi: 10.1038/nm.376.
40. Farré R, Fiorani M, Abdu Rahiman S, Matteoli G. Intestinal permeability, inflammation and the role of nutrients. Nutrients. 2020;1185:12. doi: 10.3390/nu12041185.
41. Feng T, Elson CO. Adaptive immunity in the host-microbiota dialog. Mucosal Immunol. 2011;4:15-21. doi: 10.1038/mi.2010.60.
42. Fiorucci S, Mencarelli A, Palladino G, Cipriani S. Bile-acid-activated receptors: targeting TGR5 and farnesoid-X-receptor in lipid and glucose disorders. Trends Pharmacol Sci. 2009;30:570-80. doi: 10.1016/j.tips.2009.08.001.
43. Frontiera MS, Stabler SP, Kolhouse JF, Allen RH. Regulation of methionine metabolism: effects of nitrous oxide and excess dietary methionine. J Nutr Biochem. 1994;5:28-38. doi: 10.1016/0955-2863(94)90006-X.
44. Gabele E, Muhlbauer M, Dorn C, et al. Role of TLR9 in hepatic stellate cells and experimental liver fibrosis. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2008;376:271-6. doi: 10.1016/j.bbrc.2008.08.096.
45. Garidou L, et al. The gut microbiota regulates intestinal CD4 T cells expressing RORγt and controls metabolic disease. Cell Metab. 2015;22:100-12. doi: 10.1016/j.cmet.2015.06.001.
46. Garcia MA, Nelson WJ, Chavez N. Cell-cell junctions organize structural and signaling networks toregulate epithelial tissue homeostasis. Cold Spring Harb PerspectBiol. 2018;10(4). doi: 10.1101/cshperspect.a029181.
47. Garrod D, Chidgey M. Desmosome structure, composition and function. Biochim Biophys Acta — Biomembr. 2008;1778:572-87. doi: 10.1016/j.bbamem.2007.07.014.
48. Ghanim H, Abuaysheh S, Sia CL, et al. Increase in plasma endotoxin concentrations and the expression oftoll-like receptors and suppressor of cytokine signaling-3 in mononuclear cells after a high-fat,high-carbohydrate meal. Diabetes Care. 2009;32(12):2281-7. doi: 10.2337/dc09-0979.
49. Gilbert JA, Blaser MJ, Caporaso JG, Jansson JK, Lynch SV, Knight R. Current understanding of the human microbiome. Nat. Med. 2018;24:392-400. doi: 10.1038/nm.4517.
50. Goettel JA, et al. AHR activation is protective against colitis driven by T cells in humanized mice. Cell Rep. 2016;17:1318-29. doi: 10.1016/j.celrep.2016.09.082.
51. Greer RL, et al. Akkermansia muciniphila mediates negative effects of IFNγ on glucose metabolism. Nat. Commun. 2016;7:13329. doi: 10.1038/ncomms13329.
52. Hales CM, Carroll MD, Fryar CD, Ogden CL. Prevalence of obesity and severe obesity among adults: United States, 2017-2018. NCHS Data Brief. 2020;360:1-8.
53. Harte AL, Varma MC, Tripathi G, et al. High fat intake leads to acute postprandial exposure to circulating endotoxin in type 2 diabetic subjects. Diabetes Care. 2012;35:375-82. doi: 10.2337/dc11-1593.
54. He S, et al. Gut intraepithelial T cells calibrate metabolism and accelerate cardiovascular disease. Nature. 2019;566:115-9. doi: 10.1038/s41586-018-0849-9.
55. Hendy OM, Elsabaawy MM, Aref MM, et al. Evaluation of circ ulating zonulin as a potential marker in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. APMIS. 2017;125(7):607-13.
56. Hodin CM, Verdam FJ, Grootjans J, et al. Reduced Paneth cell antimicrobial protein levels correlate with activation of the unfolded protein response in the gut of obese individuals. J Pathol. 2011;225:276-84. 10.1002/path.2917.
57. Hurst RD, Lyall KA, Wells RW, et al. Daily consumption of an anthocyanin-rich extract made from New Zealand blackcurrants for 5 weeks supports exercise recovery through the management of oxidative stress and inflammation: a randomized Placebo Controlled Pilot Study. Front Nutr. 2020;7:16,. doi: 10.3389/fnut.2020.00016.
58. Inagaki T, Moschetta A, Lee YK, et al. Regulation of antibacterial defense in the small intestine by the nuclear bile acid receptor. Proc Natl Acad Sci US. A. 2006;103:3920-5. doi: 10.1073/pnas.0509592103.
59. Ishimoto T, Lanaspa MA, Rivard CJ, et al. High-fat and high-sucrose (western) diet induces steatohepatitis that is dependent on fructokinase. Hepatology. 2013;58:1632-43. 10.1002/hep.26594.
60. Iyer SS, et al. Dietary and microbial oxazoles induce intestinal inflammation by modulating Aryl hydrocarbon receptor responses. Cell. 2018;173:1123-34.e1111. doi: 10.1016/j.cell.2018.04.037.
61. Jain S, Suzuki T, Seth A, Samak G, Rao R. Protein kinase Cζ phosphorylates occludin and promotes assembly of epithelial tight junctions. Biochem J. 2011;437:289-99. doi: 10.1042/BJ20110587.
62. Jang JH, Shin HW, Lee JM, Lee HW, Kim EC, Park SH. An overview of pathogen recognition receptors for innate immunity in dental pulp. Mediators Inflamm. 2015;2015:794143. doi: 10.1155/2015/794143.
63. Jennis M, Cavanaugh CR, Leo GC, Mabus JR, Lenhard J, Hornby PJ. Microbiota-derived tryptophan indoles increase after gastric bypass surgery and reduce intestinal permeability in vitro and in vivo. Neurogastroenterol Motil. 2018;30:e13178. doi: 10.1111/nmo.13178.
64. Jordan S, et al. Dietary intake regulates the circulating inflammatory monocyte pool. Cell. 2019;178:1102-14.e1117. doi: 10.1016/j.cell.2019.07.050.
65. Judkins TC, Archer DL, Kramer DC, Solch RJ. Probiotics, nutrition, and the small intestine. Curr Gastroenterol Rep. 2020;22:2. doi: 10.1007/s11894-019-0740-3.
66. Kawasaki T, Kawai T. Toll-like receptor signaling pathways. Front Immunol. 2014;5:1-8. doi: 10.3389/fimmu.2014.00461.
67. Kayama H, Okumura R, Takeda K. Interaction between the microbiota, epithelia, and immune cells in the intestine. Annu. Rev. Immunol. 2020;38:23-48. doi: 10.1146/annurev-immunol-070119-115104.
68. Kern T, et al. Structured exercise alters the gut microbiota in humans with overweight and obesity—a randomized controlled trial. Int. J. Obes. 2019:125-35.
69. Keshavarzian A, Holmes EW, Patel M, Iber F, Fields JZ, Pethkar S. Leaky gut in alcoholic cirrhosis: a possible mechanism for alcohol-induced liver damage. Am J Gastroenterol. 1999;94:200-207. doi: 10.1111/j.1572-0241.1999.00797.x.

70. Khan S, Luck H, Winer S, Winer DA. Emerging concepts in intestinal immune control of obesity-related metabolic disease Nat Commun. 2021;12:2598. doi: 10.1038/s41467-021-22727-7.
71. Khoshbin K, Camilleri M. Effects of dietary components on intestinal permeability in health and disease. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2020 Nov 1;319(5):G589–G608. doi: 10.1152/ajpgi.00245.2020.
72. Kopp W. How western diet and lifestyle drive the pandemic of obesity and civilization diseases. Diabetes Metab Syndr Obes. 2019;12:2221-36. doi: 10.2147/DMSO.S216791.
73. Koscsó B, et al. Gut-resident CX3CR1 hi macrophages induce tertiary lymphoid structures and IgA response in situ. Sci. Immunol. 2020:5, eaax0062.
74. Kowalczyk AP, Green KJ. Structure, function and regulation of desmosomes. Prog Mol Biol Transl Sci. 2013;116:95-118. doi: 10.1016/B978-0-12-394311-8.00005-4.
75. Krishnan M, Penrose HM, Shah NN, Marchelletta RR, McCole DF. VSL#3 probiotic stimulates T-cell protein tyrosine phosphatase-mediated recovery of IFN-γ-induced intestinal epithelial barrier defects. Inflamm Bowel Dis. 2016;22:2811-22. doi: 10.1097/MIB.0000000000000954.
76. Lassenius MI, Pietilainen KH, Kaartinen K, et al. Bacterial endotoxin activity in human serum is associated with dyslipidemia, insulin resistance, obesity, and chronic inflammation. Diabetes Care. 2011;34:1809-15. doi: 10.2337/dc10-2197.
77. Lécuyer E, Le Roy T, Gestin A, et al. Tolerogenic dendritic cells shape a transmissible gut microbiota that protects from metabolic diseases. Diabetes. 2021;70:2067-80. doi: 10.2337/db20-1177.
78. Lee JJ, Wang PW, Yang IH, et al. High-fat diet induces toll-like receptor 4-dependent macrophage/Microglial cell activation and retinal impairment. Investig Ophthalmol Vis Sci. 2015;56:3041-50. doi: 10.1167/iovs.15-16504].
79. Lee JY, Wasinger VC, Yau YY, Chuang E, Yajnik V, Leong RW. L. Molecular pathophysiology of epithelial barrier dysfunction in inflammatory bowel diseases. Proteomes. 2018;6:1-17. doi: 10.3390/proteomes6020017.
80. Lee SH. Intestinal Permeability regulation by tight junction: implication on inflammatory bowel diseases. Intest Res. 2015;13(1):11. doi: 10.5217/ir.2015.13.1.11.
81. Leung C, Rivera L, Furness JB, Angus PW. The role of the gut microbiota in NAFLD. Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2016;13:412-25. doi: 10.1038/nrgastro.2016.85.
82. Li B, et al. Microbiota depletion impairs thermogenesis of brown adipose tissue and browning of white adipose tissue. Cell Rep. 2019;26:2720-37.e2725. doi: 10.1016/j.celrep.2019.02.015.
83. Li Y, et al. Mucosal-associated invariant T cells improve nonalcoholic fatty liver disease through regulating macrophage polarization. Front. Immunol. 2018;9:1994. doi: 10.3389/fimmu.2018.01994.
84. Liangpunsakul S, Toh E, Ross RA, et al. Quantity of alcohol drinking positively correlates with serum levels of endotoxin and markers of monocyte activation. Sci Rep. 2017;7:4462. doi: 10.1038/s41598-017-04669-7].
85. Lin YH, et al. Aryl hydrocarbon receptor agonist indigo protects against obesity-related insulin resistance through modulation of intestinal and metabolic tissue immunity. Int J Obes. 2019:2407-21.
86. Lu YC, Yeh WC, Ohashi PS. LPS/TLR4 signal transduction pathway. Cytokine. 2008;42:145-51. doi: 10.1016/j.cyto.2008.01.006.
87. Luck H, et al. Regulation of obesity-related insulin resistance with gut anti-inflammatory agents. Cell Metab. 2015;21:527-42. doi: 10.1016/j.cmet.2015.03.001.
88. Luck H, et al. Gut-associated IgA+ immune cells regulate obesity-related insulin resistance. Nat Commun. 2019;10:3650. doi: 10.1038/s41467-019-11370-y.
89. Macpherson AJ, Uhr T. Induction of protective IgA by intestinal dendritic cells carrying commensal bacteria. Science. 2004;303:1662-5. doi: 10.1126/science.1091334.
90. Malnick SD. H., Fisher D, Somin M, Neuman MG. Treating the metabolic syndrome by fecal transplantation-current status. Biology (Basel). 2021 May;10(5):447. doi: 10.3390/biology10050447.
91. Maslowski KM, Mackay CR. Diet, gut microbiota and immune responses. Nat.Immunol. 2011;12:5-9. doi: 10.1038/ni0111-5.
92. Matey-Hernandez ML, Williams FM. K., Potter T, Valdes A, Spector TD, Menni C. Genetic and microbiome influence on lipid metabolism and dyslipidemia. Physiol. Genom. 2018;50:117-26. doi: 10.1152/physiolgenomics.00053.2017.
93. Maynard CL, Elson CO, Hatton RD, Weaver CT. Reciprocal interactions of the intestinal microbiota and immune system. Nature. 2012;489:231-41. doi: 10.1038/nature11551.
94. Miller MA, McTernan PG, Harte AL, et al. Ethnic and sex differences in circulating endotoxin levels: A novel marker of atherosclerotic and cardiovascular risk in a British multi-ethnic population. Atherosclerosis. 2009;203:494-502. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.06.018.
95. Minihane AM, Vinoy S, Russell WR, et al. Low-grade inflammation, diet composition and health: current research evidence and its translation. Br J Nutr. 2015;114:999-1012. doi: 10.1017/S0007114515002093.
96. Miyamoto S, et al. Cholecystokinin plays a novel protective role in diabetic kidney through anti-inflammatory actions on macrophage: anti-inflammatory effect of cholecystokinin. Diabetes. 2012;61:897-907. doi: 10.2337/db11-0402.
97. Mkumbuzi L, Mfengu MM, Engwa GA, Sewani-Rusike CR. Insulin resistance is associated with gut permeability without the direct influence of obesity in young adults. Diabetes Metab Syndr Obes. Targets Ther. 2020;13:2997-3008. doi: 10.2147/DMSO.S256864.
98. Mogensen TH. Pathogen recognition and inflammatory signaling in innate immune defenses. Clin Microbiol Rev. 2009;22:240-73. doi: 10.1128/CMR.00046-08.
99. Mohammad S, Thiemermann C. Role of metabolic endotoxemia in systemic inflammation and potential interventions. Front Immunol. 2020;11:594150. doi: 10.3389/fimmu.2020.594150.
100. Moreno-Fernández S, Garcés-Rimón M, Vera G, Astier J, Landrier JF, Miguel M. High fat/high glucose diet induces metabolic syndrome in an experimental rat model. Nutrients. 2018;10(10):1502. doi: 10.3390/nu10101502.
101. Moreno-Navarrete JM, Sabater-Masdeu M, Ortega FJ, Ricart W, Fernández-Real JM. Circulating zonulin, a marker of intestinal permeability, is increased in association with obesity-associated insulin resistance. PLoS ONE. 2012;7:e37160. doi: 10.1371/journal.pone.0037160.
102. Mortha A, et al. Microbiota-dependent crosstalk between macrophages and ILC3 promotes intestinal homeostasis. Science. 2014;343:1249288. doi: 10.1126/science.1249288.
103. Morton AM, et al. Endoscopic photoconversion reveals unexpectedly broad leukocyte trafficking to and from the gut. Proc Natl Acad. Sci. USA. 2014;111:6696-701. doi: 10.1073/pnas.1405634111.
104. Mujagic Z, de Vos P, Boekschoten MV, et al. The effects of Lactobacillus plantarum on small intestinal barrier function and mucosal gene transcription; a randomized double-blind placebo controlled trial. Sci Rep. 2017;7:40128. doi: 10.1038/srep40128.
105. Mumy KL, Chen X, Kelly CP, McCormick BA. Saccharomyces boulardii interferes with Shigella pathogenesis by postinvasion signaling events. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2008;294:G599–G609. doi: 10.1152/ajpgi.00391.2007.
106. Murata M. Inflammation and cancer. Environ Health Prev Med. 2018;23(1):50. doi: 10.1186/s12199-018-0740-1.
107. Natividad JM, et al. Impaired aryl hydrocarbon receptor ligand production by the gut microbiota is a key factor in metabolic syndrome. Cell Metab. 2018;28:737-49.e734. doi: 10.1016/j.cmet.2018.07.001.
108. Nita-Lazar M, Rebustini.I, Walker J, Kukuruzinska MA. Hypoglycosylated E-cadherin promotes the assembly of tight junctions through the recruitment of PP2A to adherens junctions. Exp Cell Res. 2010;316(11):1871-84. doi: 10.1016/j.yexcr.2010.02.008.
109. Obata Y, Castaño Á, Boeing S, et al. Neuronal programming by microbiota regulates intestinal physiology. Nature. 2020;578:284-9. doi: 10.1038/s41586-020-1975-8.
110. O'Connor CJ., Wallace RG, Iwamoto K, Taguchi T, Sunamoto J. Bile salt damage of egg phosphatidylcholine liposomes. Biochim Biophys Acta. 1985;817:95-102. doi: 10.1016/0005-2736(85)90072-0.
111. Odenwald MA, Turner JR. The intestinal epithelial barrier: A therapeutic target? Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2017;14:9-21. doi: 10.1038/nrgastro.2016.169.
112. Ott B, Skurk T, Hastreiter L, Lagkouvardos I, Fischer S, et al. Effect of caloric restriction on gut permeability, inflammation markers, and fecal microbiota in obese women. Sci. Rep. 2017;7:11955. doi: 10.1038/s41598-017-12109-9.
113. Ooi JH, Li Y, Rogers CJ, Cantorna MT. Vitamin D regulates the gut microbiome and protects mice from dextran sodium sulfate-induced colitis. J Nutr. 2013;143:1679-86. doi: 10.3945/jn.113.180794.
114. Ouellette AJ, Greco RM, James M, Frederick D, Naftilan J, Fallon JT. Developmental regulation of cryptdin, a corticostatin/defensin precursor mRNA in mouse small intestinal crypt epithelium. J Cell Biol. 1989;108:1687-95. 10.1083/jcb.108.5.1687.

115. Parlesak A, Schäfer C, Schütz T, Bode JC, Bode C. Increased intestinal permeability to macromolecules and endotoxemia in patients with chronic alcohol abuse in different stages of alcohol-induced liver disease. J Hepatol. 2000;32:742-7. doi: 10.1016/S0168-8278(00)80242-1.
116. Pendyala S, Walker JM, Holt PR. A high-fat diet is associated with endotoxemia that originates from the gut. Gastroenterology. 2012;142:1100-1.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2012.01.034.
117. Perez-Moreno M, Jamora C, Fuchs E. Sticky business: orchestrating cellular signals at adherens junctions. Cell. 2003;112(4):535-48. doi: 10.1016/s0092-8674(03)00108-9.
118. Petersen C, Bell R, Klag KA, et al. T cell-mediated regulation of the microbiota protects against obesity. Science. 2019;365:eaat9351. doi: 10.1126/science.aat9351.
119. Portincasa P, Bonfrate L, Khalil M, et al. Intestinal barrier and permeability in health, obesity and NAFLD Biomedicines. 2022;10(1):83. doi: 10.3390/biomedicines10010083.
120. Qin J, Li Y, Cai Z, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. Nature. 2012;490:55-60. doi: 10.1038/nature11450.
121. Raimondi F, Santoro P, Barone MV, et al. Bile acids modulate tight junction structure and barrier function of Caco-2 monolayers via EGFR activation. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2008;294:G906–G913. doi: 10.1152/ajpgi.00043.2007.
122. Rao RK, Samak G. Protection and restitution of gut barrier by probiotics: nutritional and clinical implications. Curr Nutr Food Sci. 2013;9:99-107. doi: 10.2174/1573401311309020004.
123. Sasaki T, et al. Innate lymphoid cells in the induction of obesity. Cell Rep. 2019;28:202-17.e207. doi: 10.1016/j.celrep.2019.06.016.
124. Schneider MR, Dahlhoff M, Horst D, et al. A key role for E-cadherin in intestinal homeostasis and Paneth cell maturation. PLoS One. 2010;5(12):e14325. doi: 10.1371/journal.pone.0014325.
125. Seki E, De Minicis S, Osterreicher CH, et al. TLR4 enhances TGF-beta signaling and hepatic fibrosis. Nat Med. 2007;13:1324-32. doi: 10.1038/nm1663.
126. Shen L, Black ED, Witkowski ED, Lencer WI, Guerriero V, Schneeberger EE, Turner JR. Myosin light chain phosphorylation regulates barrier function by remodeling tight junction structure. J Cell Sci. 2006;119(10):2095-106. doi: 10.1242/jcs.02915.
127. Shi H, Kokoeva MV, Inouye K, Tzameli I, Yin H, Flier JS. TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulinresistance. J Clin Invest. 2006;116(11):3015-25. doi: 10.1172/JCI28898.
128. Smith PM, et al. The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis. Science. 2013;341:569-73. doi: 10.1126/science.1241165.
129. Smyth D, Phan V, Wang A, McKay DM. Interferon-γ-induced increases in intestinal epithelial macromolecular permeability requires the Src kinase Fyn. Lab Investig. 2011;91:764-77. doi: 10.1038/labinvest.2010.208.
130. Song X, et al. Microbial bile acid metabolites modulate gut RORγ+ regulatory T cell homeostasis. Nature. 2019;577:410-5. doi: 10.1038/s41586-019-1865-0.
131. Stärkel P, Leclercq S, de Timary P, Schnabl B. Intestinal dysbiosis and permeability: The yin and yang in alcohol dependence and alcoholic liver disease. Clin Sci. 2018;132:199-212. doi: 10.1042/CS20171055.
132. Steidler L, et al. Treatment of murine colitis by Lactococcus lactis secreting interleukin-10. Science. 2000;289:1352-5. doi: 10.1126/science.289.5483.1352.
133. Stipanuk MH. Sulfur amino acid metabolism: pathways for production and removal of homocysteine and cysteine. Annu Rev Nutr. 2004;24:539-77. doi: 10.1146/annurev.nutr.24.012003.132418.
134. Sun L, et al. Gut microbiota and intestinal FXR mediate the clinical benefits of metformin. Nat. Med. 2018;24:1919-29. doi: 10.1038/s41591-018-0222-4.
135. Taleb S. Tryptophan dietary impacts gut barrier and metabolic diseases. Front Immunol. 2019;10:211. doi: 10.3389/fimmu.2019.02113.
136. Teltschik Z, Wiest R, Beisner J, et al. Intestinal bacterial translocation in rats with cirrhosis is related to compromised paneth cell antimicrobial host defense. Hepatology. 2012;55:1154-63. doi: 10.1002/hep.24789.
137. Thaiss CA, Levy M, Grosheva I, et al. Hyperglycemia drives intestinal barrier dysfunction and risk for enteric infection. Science. 2018;359:1376-83. doi: 10.1126/science.aar3318.
138. Thuy S, Ladurner R, Volynets V, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in humans is associated with increased plasma endotoxin and plasminogen activator inhibitor 1 concentrations and with fructose intake. J Nutr. 2008;138:1452-5. doi: 10.1093/jn/138.8.1452.
139. Toubal A, et al. Mucosal-associated invariant T cells promote inflammation and intestinal dysbiosis leading to metabolic dysfunction during obesity. Nat. Commun. 2020;11:3755. doi: 10.1038/s41467-020-17307-0.
140. Tremaroli V, et al. Roux-en-Y gastric bypass and vertical banded gastroplasty induce long-term changes on the human gut microbiome contributing to fat mass regulation. Cell Metab. 2015;22:228-38. doi: 10.1016/j.cmet.2015.07.009.
141. Tsai S, Winer S, Winer DA, Gut T. Cells feast on GLP-1 to modulate cardiometabolic disease. Cell Metab. 2019;29:787-9. doi: 10.1016/j.cmet.2019.03.002.
142. Turnbaugh PJ, et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. Nature. 2006;444:1027-31. doi: 10.1038/nature05414.
143. Ulluwishewa D. Anderson RC, McNabb WC, Moughan PJ, Wells JM, Roy NC. Regulation of tight junction permeability by intestinal bacteria and dietary components. J Nutr. 2011;141:769-76. 10.3945/jn.110.135657.
144. Vaidyanathan B, et al. The aryl hydrocarbon receptor controls cell-fate decisions in B cells. J. Exp. Med. 2017;214:197-208. doi: 10.1084/jem.20160789.
145. van Ampting MT.J, Schonewille AJ, Vink C, Brummer RJ.M., van der Meer R, Bovee-Oudenhoven IM.J. Intestinal barrier function in response to abundant or depleted mucosal glutathione in Salmonella-infected rats. BMC Physiol. 2009;9:6. doi: 10.1186/1472-6793-9-6.
146. Vancamelbeke M, Vermeire S. The intestinal barrier: A fundamental role in health and disease. Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2017;11:821-34. doi: 10.1080/17474124.2017.1343143.
147. Vaquero Alvarez M, Aparicio-Martinez P, Fonseca Pozo FJ, Valle Alonso J, Blancas Sanchez IM, Romero-Saldana M. A sustainable approach to the metabolic syndrome in children and its economic burden. Int. J. Environ. Res. Public Health. 2020;17:1891. doi: 10.3390/ijerph17061891.
148. Varelias A, et al. Recipient mucosal-associated invariant T cells control GVHD within the colon. J. Clin. Investig. 2018;128:1919-36. doi: 10.1172/JCI91646.
149. Vargas-Robles H, Castro-Ochoa KF, Citalán-Madrid AF, Schnoor M. Beneficial effects of nutritional supplements on intestinal epithelial barrier functions in experimental colitis models in vivo. World J Gastroenterol. 2019;25:4181-98. doi: 10.3748/wjg.v25.i30.4181.
150. Venkatesh M, Mukherjee S, Wang H, Li H, et al. Symbiotic bacterial metabolites regulate gastrointestinal barrier function via the xenobiotic sensor PXR and Toll-like receptor 4. Immunity. 2014;41:296-310. doi: 10.1016/j.immuni.2014.06.014.
151. Vera-Barajas A, Abenavoli L, Scarpellini E, et al. The mechanism of dysbiosis in alcoholic liver disease leading to liver cancer. Hepatoma Res. 2020;6:5. doi: 10.20517/2394-5079.2019.29.
152. Wahlström A, Sayin SI, Marschall HU, Bäckhed F. Intestinal crosstalk between bile acids and microbiota and its impact on host metabolism. Cell Metab. 2016;24:41-50. doi: 10.1016/j.cmet.2016.05.005.
153. Wang B, Wu G, Zhou Z, et al. Glutamine and intestinal barrier function. Amino Acids. 2015;47:2143-54. doi: 10.1007/s00726-014-1773-4.
154. Wang K, et al. Parabacteroides distasonis alleviates obesity and metabolic dysfunctions via production of succinate and secondary bile acids. Cell Rep. 2019;26:222-35.e225. doi: 10.1016/j.celrep.2018.12.028.
155. Wang Y, Tong J, Chang B, Wang B, Zhang D, Wang B. Effects of alcohol on intestinal epithelial barrier permeability and expression of tight junction-associated proteins. Molecular medicine reports. 2014;9(6):2352-6.
156. Wehkamp J, Schauber J, Stange EF. Defensins and cathelicidins in gastrointestinal infections. Curr Opin Gastroenterol. 2007;23:32-8. doi: 10.1097/MOG.0b013e32801182c2.
157. Weiss GA, Hennet T. Mechanisms and consequences of intestinal dysbiosis. Cell. Mol. Life Sci.2017;74:2959-77. doi: 10.1007/s00018-017-2509-x.
158. Winer DA, Winer S, Dranse HJ, Lam TK. Immunologic impact of the intestine in metabolic disease. J Clin Investig. 2017;127:33-42. doi: 10.1172/JCI88879.
159. Woodhouse CA, Patel VC, Singanayagam A, Shawcross DL. Review article: The gut microbiome as a therapeutic target in the pathogenesis and treatment of chronic liver disease. Aliment. Pharmacol. Ther. 2018;47:192-202. doi: 10.1111/apt.14397.

160. Wu W, et al. Microbiota metabolite short-chain fatty acid acetate promotes intestinal IgA response to microbiota which is mediated by GPR43. Mucosal Immunol. 2017;10:946-56. doi: 10.1038/mi.2016.114.
161. Wu X, Vallance BA, Boyer L, et al. Saccharomyces boulardii ameliorates Citrobacter rodentium-induced colitis through actions on bacterial virulence factors. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2008;294:G295–G306. doi: 10.1152/ajpgi.00173.2007.
162. Yan H, Ajuwon KM. Butyrate modifies intestinal barrier function in IPEC-J2 cells through a selective upregulation of tight junction proteins and activation of the akt signaling pathway. PloS One. 2017;12:e0179586.10.1371.
163. Yang Y, Lv J, Jiang S, Ma S, Wang D, Hu W. The emerging role of toll-like receptor 4 in myocardial inflammation. Cell Death Dis. 2016;7:1-10. doi: 10.1038/cddis.2016.140.
164. Yang Y, Zhang Y, Xu Y, et al. Dietary methionine restriction improves the gut microbiota and reduces intestinal permeability and inflammation in high-fat-fed mice. Food Funct. 2019;10:5952-68. doi: 10.1039/C9FO00766K.
165. Ye D, Ma I, Ma TY. Molecular mechanism of tumor necrosis factor-α modulation of intestinal epithelial tight junction barrier. Am J Physiol — Gastrointest Liver Physiol. 2006;290:496-504. doi: 10.1152/ajpgi.00318.2005.
166. Yu C, Jia G, Deng Q, Zhao H, Chen X, Liu G, Wang K. The effects of glucagon-like peptide-2 on the tight junction and barrier function in IPEC-J2 cells through phosphatidylinositol 3-kinase–protein kinase B–mammalian target of rapamycin signaling pathway. Asian-Australas. J. Anim. Sci. 2016;29:731-38. doi: 10.5713/ajas.15.0415.
167. Yudanin NA, et al. Spatial and temporal mapping of human innate lymphoid cells reveals elements of tissue specificity. Immunity. 2019;50:505-19.e504. doi: 10.1016/j.immuni.2019.01.012.
168. Yusta B, et al. GLP-1R agonists modulate enteric immune responses through the intestinal intraepithelial lymphocyte GLP-1R. Diabetes. 2015;64:2537-49. doi: 10.2337/db14-1577.
169. Zhang B, Yue R, Chen Y, Huang X, Yang M, Shui J, Peng Y. The herbal medicine scutellaria-coptis alleviates intestinal mucosal barrier damage in diabetic rats by inhibiting inflammation and modulating the gut microbiota. Evid. Based. Complement. Altern. Med. 2020;2020:4568629. doi: 10.1155/2020/4568629.
170. Zhang DM, Jiao RQ, Kong LD. High dietary fructose: direct or indirect dangerous factors disturbing tissue and organ functions. Nutrients. 2017;9:335. doi: 10.3390/nu9040335.
171. Zhao L, Zhang F, Ding X, et al. Gut bacteria selectively promoted by dietary fibers alleviate type 2 diabetes. Science. 2018;359:1151-6. doi: 10.1126/science.aao5774.
172. Zhao R, Long X, Yang J, Du L, Zhang X, Li J, Hou C. Pomegranate peel polyphenols reduce chronic low-grade inflammatory responses by modulating gut microbiota and decreasing colonic tissue damage in rats fed a high-fat diet. Food Funct. 2019;10:8273-85. doi: 10.1039/C9FO02077B.
173. Zheng D, Liwinski T, Elinav E. Interaction between microbiota and immunity in health and disease. Cell Res. 2020;30:492-506. doi: 10.1038/s41422-020-0332-7

G. D. Fadieienko [1], O. Y. Gridnyev [1], S. V. Gridnieva [1, 2]

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

[2] V. M. Karazin Kharkiv National University

Intestinal permeability and its role in the pathogenesis of metabolic disorders (metabolic syndrome). Literature review

The article highlights the role of intestinal barrier permeability in the pathogenesis of «metabolic diseases» (diabetes, obesity, etc.). It has been shown that normal intestinal microbiota plays an important role in maintaining the integrity of the intestinal epithelial barrier, and disruption of its homeostasis significantly affects not only intestinal permeability, but also systemic inflammatory processes, immune function, insulin resistance, and lipid metabolism. It was determined that the «Western» diet provides the microbiota with the tools necessary to counteract the host's immune system and that these changes can destroy the intestinal barrier and contribute to the development of metabolic endotoxinemia. The increased intestinal permeability to endotoxin plays a key role in the development of metabolic changes due to increased translocation of bacterial waste products and contributes to the development of both local and systemic low-grade inflammation. Intestinal microbiota, affecting metabolic processes in adipose tissue and liver due to impaired intestinal permeability, can ultimately affect systemic insulin resistance and glucose dysregulation. Alterations in the relationship between intestinal immune cells and the microbiome result in the aberrant inflammatory distortions, they are associated with intestinal barrier disruption, metabolic disease progression, and insulin resistance. Intestinal immune cells make an additional contribution to the metabolic disease by regulating the bioavailability of gastrointestinal hormones, which subsequently control blood glucose levels and also affect intestinal barrier permeability. Abnormalities in the tight junctions of intercellular connections in the intestine are associated with metabolic and inflammatory diseases. Disturbance of the intestinal barrier function has been confirmed both in animal models of metabolic-associated diseases and in human studies, and it is indicated that this barrier dysfunction is an important cause of the metabolic syndrome. Data on the effect of lifestyle adjustments (dietary changes, exercise) and therapeutic strategies (metformin, pre- and probiotics, bariatric surgery) on intestinal permeability have been presented.

Keywords: intestinal permeability, lipopolysaccharide, intestinal barrier.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

Фадеєнко ГД, Гріднєв ОЄ, Гріднєва СВ. Кишкова проникність та її роль у патогенезі метаболічно-асоційованих захворювань. Огляд літератури. Український терапевтичний журнал. 2023;1:44-56. http://doi.org/10.30978/UTJ2023-1-44.

Fadieienko GD, Gridnyev OY, Gridnieva SV. Intestinal permeability and its role in the pathogenesis of metabolic disorders (metabolic syndrome). Literature review. Ukrainian Therapeutic Journal. 2023;1:44-56. http://doi.org/10.30978/UTJ2023-1-44. Ukrainian.

DOI http://doi.org/10.30978/UTJ2023-1-57
УДК 616.12-008.331.1:355.3:355.292

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

Артеріальна гіпертензія у військовослужбовців та ветеранів різних війн. Огляд літератури

С. М. Коваль,
І. О. Снігурська,
О. В. Мисниченко,
М. Ю. Пенькова

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

У статті наведено огляд літератури щодо проблеми артеріальної гіпертензії (АГ) у військовослужбовців і ветеранів різних війн. Показано, що дана гіпертензія може розглядатися як один з варіантів стресіндукованої АГ і є одним з найбільш частих серцево-судинних захворювань серед зазначеного контингенту. Саме ця форма АГ набуває особливого значення в Україні з урахуванням війни, розв'язаної Російською Федерацією. Стресіндукована АГ характеризується підвищенням рівня артеріального тиску насамперед під впливом психоемоційних чинників. Одним із важливих чинників, які зумовлюють підвищену реакцію організму на стрес, є генетичний чинник, передусім обтяжена спадковість за АГ.

Ініціальним та ключовим патогенетичним механізмом розвитку і прогресування АГ під впливом психоемоційного стресу є активація симпатоадреналової системи.

До важливих і прогностично несприятливих особивостей АГ у військовослужбовців і ветеранів війн належать: частий розвиток у молодому віці, лабільний перебіг, резистентність до антигіпертензивної терапії, швидке прогресування з розвитком гіпертензивних кризів, ураження органів-мішеней, атеросклеротичне ураження різних судинних басейнів, ішемічна хвороба серця, порушення ритму серця та інсульт. Одними з ранніх патологічних змін, які виникають під впливом стресу у військовослужбовців і ветеранів війн, є розлади адаптації різного ступеня вираженості. Окремо виділяється посттравматичний стресовий розлад, який є найбільш тяжким та довготривалим порушенням і водночас потужним чинником розвитку і прогресування АГ та її ускладнень.

Проаналізовані літературні дані свідчать, що АГ у військовослужбовців і ветеранів війн є великою і далеко не вирішеною медико-соціальною проблемою. Необхідне всебічне і поглиблене обстеження цих категорій хворих з метою розробки найефективніших підходів до їх лікування і профілактики розвитку ускладнень.

Ключові слова:
артеріальна гіпертензія, стрес, військовослужбовці, ветерани війни.

Артеріальна гіпертензія (АГ) — це найпоширеніше серцево-судинне захворювання (ССЗ) [12, 13, 45]. Тяжкі серцево-судинні, церебральні та ниркові ускладнення АГ роблять вагомий внесок у серцево-судинну і загальну смертність населення, насамперед працездатного [4, 10, 13, 45].

Одним із чинників, що найчастіше призводить до підвищення артеріального тиску (АТ), є стрес [2, 3, 15]. Переконливим підтвердженням ролі стресу в генезі АГ є розвиток стрес-індукованої АГ (СІАГ) [2, 3, 14]. Саме ця форма АГ набуває особливого значення в Україні з урахуванням війни, розв'язаної Російською Федерацією. Для СІАГ характерне підвищення АТ, особливо під впливом психоемоційних чинників. Частота СІАГ у хворих на АГ може становити близько 40 % [2, 3, 10]. Чоловіки більш схильні до розвитку СІАГ, що може бути пов'язане зі стрес-протекторною дією естрогенів у жінок.

Показано, що ризик розвитку СІАГ підвищується не лише під впливом стресу, а й при всіх станах, які супроводжуються активацією симпатико-адреналової системи (САС). До таких станів належать праця або тривале

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Пенькова Марина Юріївна

к. мед. н., наук. співр. відділу артеріальної гіпертензії та профілактики її ускладнень

E-mail: marinapenkova1971@gmail.com

http://orcid.org/0000-0003-4997-5936

Отримано • *Received*
17/01/2023

Прийнято до друку • *Accepted*
23/02/2023

виконання професійних завдань на холоді або в умовах спекотного клімату, тютюнокуріння, вживання алкоголю тощо [3, 15].

Важливими чинниками, які зумовлюють реакцію на стрес, є генетичні [7, 45]. Показана значущість обтяженої спадковості за АГ для розвитку захворювання і підвищеної реакції на стрес. Частота обтяженої спадковості за АГ серед хворих становить, за різними даними, від 30 до 50 %. Накопичено дані, які вказують на роль у розвитку ессенціальної АГ 29 поліморфізмів поодиноких нуклеотидів [45], зокрема поліморфізму генів компонентів ренін-ангіотензинової системи (РАС), альдостерону, адренорецепторів, катіон- і аніонтранспортувальних систем, низки вазопресорних та вазодилатаційних нейрогуморальних чинників, залучених у реакції організму на стрес. Результати генетичних досліджень значною мірою можуть пояснити особливості патологічної реакції організму на стрес у вигляді підвищення АТ в осіб, які схильні до вазоконстрикції, затримки натрію та рідини, зі зниженою чутливістю до кухонної солі тощо [10, 17, 20, 41].

Ключовим патогенетичним механізмом розвитку АГ під впливом психоемоційного стресу є надмірна активація САС, яка супроводжується підвищенням частоти серцевих скорочень (ЧСС), серцевого викиду і, як наслідок, підвищенням АТ. Ця реакція організму, яка є пристосовною, у більшості осіб, особливо в умовах хронічного стресу, переходить у патологічну з розвитком АГ. Підтвердженням ролі стресу в розвитку АГ є той факт, що при усуненні стресових подразників АТ може знижуватися [10, 13].

Первинна активація САС при стресі швидко призводить до низки нейрогуморальних, гемодинамічних, метаболічних і трофічних порушень. Підвищення тонусу симпатичної нервової системи спричиняє розвиток її автономного дисбалансу зі зниженням парасимпатичного тонусу. Відбувається підвищення продукції інших вазоконстрикторних і натрій-затримувальних нейрогуморальних систем (РАС, альдостерон, ендотелін-1 тощо), які спричиняють системну вазоконстрикцію та підвищення загального периферичного судинного опору (ЗПСО). Це призводить до збереження підвищеного рівня АТ, порушення синтезу потужних захисних вазодилатаційних чинників (оксид азоту, простациклін, брадикінін тощо) і розвитку системної дисфункції ендотелію. Зазначені вазоконстрикторні субстанції володіють низкою проліферативних, прозапальних та профіброгенних ефектів, реалізація яких остаточно стабілізує сформовану АГ унаслідок не лише функціональної вазоконстрикції, а й розвитку патологічної структурної перебудови судин у різних басейнах, серці та нирках. Через посткапілярну вазоконстрикцію під впливом підвищення активності САС відбувається збільшення надходження плазми в інтерстиційний простір, зниження об'єму циркулюючої крові, підвищення гематокриту і в'язкості крові, а також активація агрегаційної здатності тромбоцитів, що стимулює коагуляцію та значно збільшує ризик тромбоутворення. Крім того, підвищення тонусу САС призводить до розвитку інсулінорезистентності (ІР), яка є однією з найважливіших причин формування метаболічного синдрому (МС), цукрового діабету (ЦД) 2 типу і атерогенних порушень ліпідного обміну та значно підвищує ризик серцево-судинних ускладнень [8—11, 13, 16, 17, 35].

Діагностика СІАГ ґрунтується на виявленні підвищення «офісного» АТ, можливо, на початкових етапах розвитку АГ, лише в робочий час і в період стресових ситуацій («АГ на робочому місці» та «замаскована АГ»), під час прийому у лікаря («АГ білого халата»), а також під впливом різних навантажувальних проб (дозованого фізичного навантаження на велоергометрі або на тредмілі, психологічних стрес-тестів (метод «математичного рахунку» тощо). На велику ймовірність наявності СІАГ може вказувати підвищена тривожність та психологічний тип А, які виявляють за допомогою психологічних методів діагностики [1, 3, 6, 14, 15, 45].

Важливим методом ранньої діагностики СІАГ є добове моніторування АТ (ДМАТ), яке можна проводити в умовах звичайної діяльності або із застосуванням навантажувальних тестів. З використанням навантажувальних проб та ДМАТ можлива діагностика початкових стадій СІАГ за наявності нормальних показників «офісного» і середньодобового АТ, але при підвищених рівнях АТ у період «навантажувальних» діб або змодельованих фізичних та психологічних проб [3, 10, 14, 15, 45].

Оскільки зростання АТ у стресових умовах виникає на тлі підвищення активності САС, у пацієнтів із СІАГ виявляють ознаки гіперсимпатикотонії. Одними з виявів гіперактивності симпатичної нервової системи є підвищення ЧСС, а також збільшений підйом АТ у ранкові години за даними ДМАТ. У зв'язку з гіперсимпатикотонією і формуванням ІР при СІАГ часто діагностують абдомінальне ожиріння, МС, порушення толерантності до глюкози, гіперглікемію натще, які можуть швидко трансформуватися у ЦД 2 типу. Гіперактивність гемодинаміки у поєднанні із зазначеними метаболічними порушеннями є прогностично несприятливим чинником і з часом призводить до значного підвищення у хворих на СІАГ частоти ураження органів-мішеней

з формуванням виразної гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ), мікроальбумінурії, атеросклерозу коронарних і сонних артерій, підвищення ризику розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС), мозкових інсультів та безсимптомних лакунарних інфарктів мозку [3, 9, 10, 13, 45]. У хворих на СІАГ протягом певного часу можуть бути відсутні ураження органів-мішеней, зокрема ГЛШ [3, 9].

Таким чином, найхарактернішими особливостями СІАГ є гострий початок після стресу, частий дебют захворювання у вигляді гіпертензивного кризу (ГК), підвищення АТ під впливом стресу навіть на тлі нормального «офісного» АТ, надмірне підвищення АТ при дозованих фізичних навантаженнях, після психологічних стрес-тестів або у відповідь на такі несприятливі чинники довкілля, як холод, спека, алкоголь, тютюнокуріння, частіше формування в осіб молодого і середнього (працездатного) віку та у чоловіків, обтяжена спадковість за АГ, ІХС, ЦД, інсультом, наявність нейроциркуляторної дистонії в анамнезі, поведінковий тип А і підвищення тривожності при психологічному тестуванні, вияви надмірної активації САС (збільшення ЧСС) із формуванням у подальшому підвищеного ЗПСО, наявність нормальних середньодобових рівнів АТ за даними ДМАТ, але підвищеного рівня АТ у період змодельованих фізичних або психологічних навантажень, виявлення прогностично несприятливих добових профілів АТ («non-dipper» та «night-peaker»), асоціація з ожирінням, атеросклерозом і безсимптомними інфарктами мозку.

Одним із небезпечних варіантів СІАГ є АГ, яка розвивається у військовослужбовців під час бойових дій або ветеранів війни безпосередньо після її завершення [5, 6, 16]. Ця форма АГ описана сто років тому як гіпертензія, що розвивається у військових, а також у цивільних осіб під час бойових дій.

Перші роботи з вивчення АГ у військових проведено під час Першої світової війни, коли з'явились описи «солдатського серця» [28], або «військового серця у молодих солдатів» [33].

На підставі вивчення АГ під час війни Г. Ф. Лангом (1922) була сформульована нейрогенна концепція етіопатогенезу ессенціальної АГ, або гіпертонічної хвороби [10, 13].

Існує велика кількість робіт, присвячених опису АГ у військовослужбовців і ветеранів, які брали участь у воєнних конфліктах. У низці ранніх досліджень проаналізовано медичні наслідки участі у бойових діях у Північній Африці, Греції та Італії (1940—1943) англійських військових, а також американських військових у в'єтнамській війні (1959—1975) [25, 34, 37]. В останні десятиріччя з'явилися нові дані про медико-соціальні наслідки воєнних конфліктів (війна у Перській затоці (1990—1991), між Сербією та Хорватією (1990—1995), на Балканах (1991—2001), у Боснії та Герцеговині (1992—1996), між Ізраїлем та Ліваном (2006), воєнна операція США та Великої Британії в Іраку і Афганістані (2003—2014), війни в Сирії (2011—2021) [6, 21, 34]. Дані свідчать про значну частоту АГ у цих контингентів. Так, серед ветеранів різних воєн у США АГ виявлено у 51 % [29]. У дослідженні за участю китайських військових (90 756 осіб) частота АГ серед ветеранів-офіцерів становила 47 % [36].

Однак дані про частоту АГ серед ветеранів воєнних конфліктів у різних дослідженнях можуть суттєво відрізнятись. Так, за даними Хорватського національного дослідження, у 37 % ветеранів діагностована АГ, тоді як автори пілотного дослідження серцево-судинних захворювань у хорватських ветеранів виявили АГ у 65 % [23]. В іншому дослідженні хорватських ветеранів бойових дій з підтвердженим діагнозом посттравматичного стресового розладу (ПТСР) АГ виявили у 40 %, з них лише у 20 % АГ була добре контрольована фармакологічними препаратами [24].

Становлять інтерес дані про частоту АГ у жінок, які брали участь у воєнних конфліктах. Так, АГ виявлено у 13 % американських жінок-ветеранів віком від 35 до 44 років, 28 % віком від 45 до 54 років і 42 % віком від 55 до 64 років [44].

Результати дослідження підтверджують високу ймовірність впливу на виникнення та прогресування АГ у військовослужбовців безпосередньої участі їх у бойових діях та особливо отримання ними бойової травми [21].

Спостереження протягом 3 років за американськими військовослужбовцями, що брали участь у збройних конфліктах в Іраку та Афганістані, підтвердили високий ризик розвитку і прогресування АГ насамперед в осіб, які брали безпосередню участь у бойових діях [30]. J. T. Howard та співавт. (2020), проаналізувавши дані дослідження Millennium Cohort Study і регістру Department of Defense Trauma Registry США, виявили, що найвищий ризик розвитку АГ серед учасників бойових дій мають бійці, які отримали бойові травми [32]. Проведено багатофакторний аналіз чинників, які здатні підвищувати ризик виникнення АГ в учасників бойових дій. До найбільш значущих чинників віднесено ПТСР, коротку тривалість сну (менше 4 год), надлишкову масу тіла та ожиріння [27, 32].

В іншому дослідженні за участю військовослужбовців, які брали участь у війнах США в Іраку і Афганістані (2002—2011) та отримали поранення в бою, показано важливе значення для розвитку АГ та її прогресування поранення і його тяжкості та хронічного перебігу ПТСР [31].

Аналіз результатів ретроспективного когортного дослідження за участю 8727 військовослужбовців США (ветеранів і тих, хто служив на момент обстеження) показав, що участь у бойових діях, та особливо тяжка травма, асоціюється з підвищеним розвитком не лише АГ, а й ЦД 2 типу та ІХС. Факт перебування в зоні воєнних дій навіть без безпосередньої участі у бою асоціювався з розвитком як АГ, так і ІХС [42].

У військових, які брали безпосередню участь у бойових діях, підвищення АТ реєстрували у 3—4 рази частіше, ніж у солдат, які перебували в тилу. Виявлено чітку залежність частоти АГ у військових від тривалості перебування на передовій: у тих, хто перебував на передовій менше місяця, частота АГ становила 10 %, в осіб, які перебували понад 6 міс, — 29 % [2, 3, 27, 32].

Характер клініко-гемодинамічних змін і особливості перебігу АГ, яка розвивається у військовослужбовців під час бойових дій або у ветеранів війни безпосередньо після її завершення, схожі на такі при СІАГ. Однак АГ у учасників бойових дій у більшості випадків розвивається саме в осіб молодого (призовного) віку — у солдат. На відміну від СІАГ спостерігається більше підвищення АТ, частіший розвиток ГК, які можуть супроводжуватися порушеннями ритму або виявлятися (особливо в осіб середнього віку) у вигляді гострої гіпертензивної енцефалопатії або транзиторної ішемічної атаки (ТІА) [3, 6, 15]. Крім того, в учасників бойових дій часто спостерігається резистентність до антигіпертензивної терапії. Зазвичай у таких осіб АГ швидко прогресує при продовженні дії стресу, АГ набуває «діастолічного» характеру з відсутністю тахікардії. У учасників бойових дій з АГ набагато частіше, ніж при СІАГ, розвиваються тяжкі атеросклеротичні ураження різних судинних басейнів, що призводить до розвитку ІХС, порушень ритму серця та інсульту [2, 3, 21, 27, 32, 34, 39].

Показано, що хронічний стрес, особливо спричинений бойовими діями, не лише значно підвищує ризик розвитку та прогресування АГ, а є одним із потужних чинників ризику ССЗ та інших хронічних неінфекційних захворювань (НІЗ) [6, 16, 17, 21]. Так, за даними проспективного дослідження (2007—2016) американських військовослужбовців найчастіше діагностованими чинниками ризику та захворюваннями були (у порядку зменшення частоти): ожиріння, гіперліпідемія, АГ, прediабет і ЦД 2 типу. Протягом 2007—2016 рр. у 18 % військовослужбовців діагностовано принаймні один із п'яти чинників ризику ССЗ, вивчених у цьому дослідженні. Крім того, в 1 % військовослужбовців діагностовано принаймні один із чотирьох досліджених ССЗ [38]. Аналіз даних американських ветеранів за 20 років показав, що у 42 % з них розвинулась ІХС [20].

Опубліковані дані про більшу частоту чинників ризику ССЗ серед американських ветеранів різних воєн віком 25—65 років порівняно з їхніми однолітками-неветеранами. C. D. Fryar та співавт. (2016) при порівнянні поширеності чинників ризику ССЗ серед чоловіків-ветеранів та неветеранів (цивільного населення США), виявили більшу частоту ожиріння серед ветеранів (42,6 % проти 33,7 %, $p < 0,01$) [29].

Аналіз стану здоров'я хорватських ветеранів (середній вік — (54,6 ± 7,1) року) також виявив значну частоту АГ, чинників ризику ССЗ і ЦД 2 типу серед обстежених, зокрема дисліпідемії (гіперхолестеринемії — 75 %, гіпертригліцеридемії — 42 %), тютюнокуріння (76 %), підвищення ЧСС > 85 за 1 хв (34 %), підвищеного центрального систолічного АТ (22,8 %), підвищення швидкості поширення пульсової хвилі > 10 м/с (16,7 %). Більше половини ветеранів страждали на ожиріння (53 %), а у 26 % діагностовано ЦД 2 типу. Поширеність усіх чинників ризику прямо пропорційно корелювала з тривалістю перебування на передовій [23].

Як свідчать результати досліджень, проведених у Китаї, поширеність гіперліпідемії серед офіцерів становила 30,9 %, ЦД — 20,7 %, хвороб серця — 48,2 %, цереброваскулярних захворювань — 20,2 %, хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) — 16,6 %. Частота АГ, ЦД, серцевих і цереброваскулярних захворювань та ХОЗЛ збільшувалася з віком. Частота ССЗ, зокрема АГ, різко зростала в офіцерів у відставці порівняно з офіцерами, які перебували на службі. Цереброваскулярні захворювання частіше траплялися у командного складу Північного театру бойових дій у Китаї, ніж інших регіонів [36].

Проведено дослідження гендерних відмінностей за частотою чинників ризику ССЗ у ветеранів у США. Так, A. M. Whitehead та співавт. (2019) виявили, що у жінок порівняно з чоловіками рідше виявляли «традиційні» чинники ризику ССЗ, але частіше — «нетрадиційні», зокрема депресію. Жінки частіше скаржилися на кардіалгії (біль у серці, серцебиття та вади клапанів серця), але у них рідше виявляли ІХС, інфаркт міокарда та серцеву недостатність (СН) порівняно із чоловіками [6].

За результатами дослідження американських жінок-ветеранів виявлено, що на ЦД страждали 4 % жінок віком 35—44 роки, його поширеність збільшувалася більше ніж у 4 рази (до 18 %) в осіб віком 55—64 роки. Поширеність ожиріння у жінок також збільшувалася з віком із 14 до 18 %. Відносна частота наявності двох чинників ризику

ССЗ або більше у жінок прогресивно збільшувалася з віком — від 0,55 (у 35—44 роки) до 0,71 (у 45—54 роки) та 0,73 (у 55—64 роки) [44].

В іншому дослідженні при вивченні шляхом опитування стану здоров'я жінок та чоловіків — ветеранів війни у Перській затоці (1990—1991) виявлено, що у жінок частіше, ніж у чоловіків, діагностували остеопороз, біполярний розлад, депресії, синдром подразненого кишечника, мігрень, бронхіальну астму та захворювання щитоподібної залози. У чоловіків частіше виявляли АГ, ЦД та скарги на шум у вухах [6].

У деяких дослідженнях виявлена асоціація між частотою АГ, ССЗ та НІЗ і наявністю та тяжкістю поранень у ветеранів війни. Так, у ретроспективному когортному дослідженні військовослужбовців США, які брали участь у війні в Іраку та Афганістані (2002—2011), показана важлива роль воєнного поранення і його тяжкості в розвитку як АГ, так і інших ССЗ та НІЗ. Так, кожне підвищення тяжкості поранення на 5 балів асоціювалось із підвищенням ризику захворюваності на АГ, ІХС, ЦД та хронічну хворобу нирок (ХХН) на 6, 13, 13 і 15 % відповідно. Гостра ниркова недостатність була пов'язана зі збільшенням частоти гіпертонії на 66 % та частоти ХХН майже у 5 разів [6].

У проспективному когортному дослідженні травмованих ветеранів Великої Британії, які брали участь у війні в Афганістані (2003—2014), виявили більшу поширеність МС та збільшення жорсткості стінки артерій порівняно з ветеранами без травм [21].

За даними літератури, до основних причин формування АГ в учасників і ветеранів різних війн належать не лише потужний, тривалий і безперервно діючий стресорний чинник, а й надмірні фізичні навантаження, значний дефіцит сну, порушення харчування (з періодами голодування), значне переохолодження або перегрівання (з дегідратацією) організму [2, 3, 21, 27, 28, 32, 34].

До дуже потужного чинника, який призводить до розвитку тяжкої АГ, відносять такий вид бойової травми, як опіки. У результаті обстеження великої кількості ветеранів США, які брали участь у війні в Афганістані (2003—2014), виявлено значне підвищення частоти АГ у військових, які отримали бойові опіки. Частота і тяжкість АГ прямо пропорційно корелювала з розміром опіків та розвитком гострої ниркової недостатності [41].

Велику увагу дослідників привертають дані про дуже високий ризик розвитку АГ у ветеранів воєнних конфліктів, зокрема американських ветеранів війни у В'єтнамі, які служили у хімічних військах [37]. Показано, що АГ у них була спричинена дією компонентів гербіцидів (дефоліантів), які застосовували для обприскування джунглів, а саме сумішшю таких хімічних речовин, як 2,4-дихлорфеноксіоцтова кислота, 2,4,5- трихлорфенолоцтова кислота, піколам і какодилова кислота [25]. Зазначена АГ може бути віднесена до категорії вторинних, що потребує подальших досліджень і розробки специфічних методів її лікування.

Одним із ранніх патологічних змін, які виникають під впливом стресу, є розлади адаптації різного ступеня виразності, які виявляються підвищеною тривожністю, депресією, суїцидальною поведінкою та іншими симптомами, а також раннім розвитком когнітивних порушень. Окремо виділяють ПТСР, який є найтяжчим і тривалим постстресовим порушенням [18, 22, 40], розвивається внаслідок події, поодинокої однієї або повторюваної, що спричиняє негативну дію на психіку людини. Причиною ПТСР може бути широкий спектр несприятливих життєвих подій, зокрема бойові дії. За даними досліджень, ПТСР незалежно збільшує ризик ранніх ССЗ і смертності від них більше ніж на 50 %, ризик виникнення АГ — більше ніж на 30 % [22].

Аналіз досліджень взаємозв'язку між ПТСР, АГ, іншими ССЗ та чинниками їхнього ризику у військовослужбовців та ветеранів, які брали участь у воєнних конфліктах, свідчить про більшу частоту АГ, її більшу тяжкість та частішу асоціацію із ССЗ, ЦД 2 типу і ожирінням у хворих із ПТСР порівняно з особами без ПТСР [18, 19, 22, 26]. Також ПТСР прямо пропорційно корелював у цих обстежених із такими чинниками серцево-судинного ризику, як тахікардія, тютюнокуріння, дисліпідемія та ожиріння [24]. Дослідження американських ветеранів воєн в Іраку та Афганістані, які перенесли тяжкий стрес (зокрема ПТСР) свідчать, що такі захворювання, як АГ і ЦД 2 типу, набувають резистентного і погано контрольованого характеру [19, 39]. Крім того, наявність ПТСР у американських ветеранів війни у В'єтнамі значно підвищувала ризик розвитку нейродегенеративних захворювань, зокрема хвороби Альцгеймера [26, 40].

Висновки

Аналіз доступної літератури свідчить про високу частоту розвитку АГ у військовослужбовців і ветеранів війни, яку можна розглядати як варіант СІАГ.

До важливих і прогностично несприятливих особивостей АГ у військовослужбовців і ветеранів війни належать частий розвиток у молодому віці, резистентність до антигіпертензивної терапії, швидке прогресування з розвитком ГК, ураження органів-мішеней, атеросклеротичними ураженнями різних судинних басейнів, ІХС, порушення ритму серця та інсульту.

Одними із ранніх патологічних змін, які виникають під впливом стресу у військовослужбовців і ветеранів війни є розлади адаптації різного ступеня виразності. Окремо виділяють ПТСР, який є найтяжчим і тривалим постстресовим порушенням та потужним чинником розвитку і прогресування АГ та її ускладнень.

Проаналізовані літературні дані свідчать, що АГ у військовослужбовців і ветеранів війни є важливою медико-соціальною проблемою. Необхідно провести всебічне ретельне обстеження зазначених категорій хворих для розробки найефективніших підходів до їхнього лікування та профілактики розвитку ускладнень.

Конфлікту інтересів немає.

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

Список літератури

1. Акимова ЛН, Мостовая ТД. Психодиагностика индивидуально-типологических особенностей личности. Учебно-методическое пособие. Одесса: Одесский национальный университет имени И. И. Мечникова. 2013. 69 с.
2. Коваленко ВМ, Сіренко ЮМ, Радченко ГД. Стрес та виникнення артеріальної гіпертензії: що відомо. Артериальная гипертензия. 2014;(4).
3. Коваль СМ, Снігурська ІО. Стрес-індукована артеріальна гіпертензія та артеріальна гіпертензія військового часу — грізні виклики сучасній Україні. Артериальная гипертензия. 2015;(5):13-8.
4. Коваль СМ, Снігурська ІО. Артеріальна гіпертензія в умовах війни: досвід різних країн світу. Неінфекційні захворювання в період та після збройних конфліктів. За ред. ГД Фадєєнко. Харків: Дім Реклами, 2022. Р.129-45.
5. Коваль СМ. Артеріальна гіпертензія воєнного часу. Здоров'я України 21 сторіччя. 2022;(3-4):27.
6. Коваль СМ. Проблеми класифікації і діагностики артеріальної гіпертензії та стратифікації ризику розвитку її ускладнень в світлі Європейських рекомендацій 2018 року (коментар до рекомендацій). Артеріальна гіпертензія. 2019;(1):33-41.
7. Колеснікова ОВ, Запровальна ОЄ, Радченко АО, Лавренко ТА. Очікувана тривалість життя після збройних конфліктів: роль генетики, епігенетичний вплив, світовий досвід порівняння різних поколінь. Неінфекційні захворювання в період та після збройних конфліктів. За ред. ГД Фадєєнко. Харків: Дім Реклами, 2022. Р. 146-73.
8. Рудик ЮС, Пивовар СМ. Серцева недостатність під час та після воєнного часу: передумови виникнення, вплив коморбідності, лікування та попередження. Неінфекційні захворювання в період та після збройних конфліктів. За ред. ГД Фадєєнко. Харків: Дім Реклами, 2022. Р.76-113.
9. Руководство по кардиологии. Под ред. В. Н. Коваленко. К.: Морион; 2008. 1424 р.
10. Свищенко ЕП, Коваленко ВН. Гипертоничекая болезнь. Вторичные гипертензии. Киев: Лыбидь; 2002. 504 р.
11. Серік СА, Строна ВІ. Особливості перебігу серцево-судинних захворювань, цукрового діабету в умовах стресу, пов'язаного з бойовими діями. Неінфекційні захворювання в період та після збройних конфліктів. За ред. ГД Фадєєнко. Харків: Дім Реклами, 2022. Р. 40-75.
12. Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування. За ред. ВМ Коваленка, МІ Лутая, ВМ Сіренко, ОС Сичова. К.: Моріон; 2021. 320 р.
13. Сиренко ЮН. Гипертоническая болезнь и артериальные гипертензии. Киев; 2011. 352 р.
14. Сіренко ЮМ, Радченко ГД, Рековець ОЛ. Стрес та артеріальна гіпертензія: С- і Н-тип артеріальної гіпертензії і причини резистентності. Mižnarodnij endokrinologìčnij žurnal. 2022;18(5):251-64. doi: 10.22141/2224-0721.18.5.2022.1183.
15. Сіренко ЮМ, Радченко ГД, Рековець ОЛ. Стрес та виникнення артеріальної гіпертензії: що відомо. Стрес і серцево-судинні захворювання в мовах воєнного стану. За ред. ВМ Коваленка. Київ; 2022. Р. 39-62.
16. Стрес і серцево-судинні захворювання в умовах воєнного стану. За ред. ВМ Коваленка. Київ; 2022. 272 р.
17. Талаєва ТВ, Третяк ІВ, Висилинчук НМ, Вавілова ЛЛ. Патогенетичні механізми розвитку та прогресування серцево-судинної патології в умовах стресу. Стрес і серцево-судинні захворювання в умовах воєнного стану. За ред. ВМ Коваленка. Київ; 2022. Р. 24-38.
18. Arenson M, Cohen B. Posttraumatic stress disorder and cardiovascular disease. PTSD Research Quarterly. 2017;28.1:1-9.
19. Arigo D, Juth V, Trief P, Wallston K, Ulbrecht J, Smyth JM. Unique relations between post-traumatic stress disorder symptoms and patient functioning in type 2 diabetes. J Health Psychol. 2020 Apr;25(5):652-664. doi: 10.1177/1359105317727839. Epub 2017 Aug 31. PMID: 28859527; PMCID: PMC7783714.
20. Assari S. Veterans and risk of heart disease in the United States: a cohort with 20 years of follow up. Int J Prev Med. 2014 Jun;5(6):703-9. PMID: 25013689; PMCID: PMC4085922.
21. Boos CJ, Schofield S, Cullinan P, et al. Association between combat-related traumatic injury and cardiovascular risk. Heart. 2022;108:367-74. doi: 10.1136/heartjnl-2021-320296.
22. Burg MM, Soufer R. Post-traumatic stress disorder and cardiovascular disease. Curr Cardiol Rep. 2016 Oct;18(10):94. doi: 10.1007/s11886-016-0770-5. PMID: 27566327.
23. Cuti EC, Dika Z, Hrsak L, et al. High cardiovascular risk in military veterans; cardiovascular health in Croatian Veterans Project; results of the pilot study. J Hypertens. 2018;36:e300. doi: 10.1097/01.hjh.0000539875.27540.3d.
24. Cuti EC, Kovacevic I, Kolaric I, Jelakovic B. Cardiovascular profile of Croatian military veterans with history of PTSD. J Hypertens. 2021;39:e168. doi: 10.1097/01.hjh.0000746264.71540.fe.
25. Cypel YS, Kress AM, Eber SM, Schneiderman AI, Davey VJ. Herbicide exposure, Vietnam service and hypertension risk in Army Chemical Corps veterans. J Occup Environ Med. 2016 Nov;58(11):1127-36. doi: 10.1097/JOM.0000000000000876. PMID: 27820763.
26. Dyball D, Evans S, Boos CJ, Stevelink SA. M., Fear NT. The association between PTSD and cardiovascular disease and its risk factors in male veterans of the Iraq/Afghanistan conflicts: a systematic review. Int Rev Psychiatry. 2019 Feb;31(1):34-48. doi: 10.1080/09540261.2019.1580686. PMID: 31041877.
27. Egan BM. Hypertension in military veterans is associated with combat exposure and combat injury. J Hypertens. 2020;38:1255-6. doi: 10.1097/HJH.0000000000002414.
28. Ewart W. The soldier's heart and the strained heart. Br Med J. 1916;1:218-25.
29. Fryar CD, Herrick K, Afful J, Ogden CL. Cardiovascular disease risk factors among male veterans, U. S., 2009-2012. Am J Prev Med. 2016 Jan;50(1):101-5. doi: 10.1016/j.amepre.2015.06.011. PMID: 26232905; PMCID: PMC7339966.
30. Granado NS, Smith TC, Swanson MG, et al. Newly reported hypertension after military combat deployment in a large population-based study for the millennium cohort study team. Hypertension. 2009;54:966-73. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.132555.
31. Howard JT, Sosnov JA, Janak JC, et al. Associations of initial injury severity and posttraumatic stress disorder diagnoses with long-term hypertension risk after combat injury. Hypertension. 2018;71(5):824-32. https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10496.
32. Howard JT, Stewart IJ, Kolaja CA, et al. Hypertension in military veterans is associated with combat exposure and combat injury. J Hypertens. 2020 Jul;38(7):1293-301. doi: 10.1097/HJH.0000000000002364. PMID: 31990903.

33. Howell A. War heart. Lancet. 1917;63:135-44.
34. Jawad M, Vamos EP, Najim M, Roberts B, Millett C. Impact of armed conflict on cardiovascular disease risk: a systematic review. Heart. 2019 Sep;105(18):1388-94. doi: 10.1136/heartjnl-2018-314459. PMID: 31138670.
35. Karanikas E, Daskalakis NP, Agorastos A. Oxidative dysregulation in early life stress and posttraumatic stress disorder: a comprehensive review. Brain Sci. 2021;11:723. https://doi.org/10.3390/brainsci11060723.
36. Mara T, Ma LT, Wang S, et al. The prevalence rates of major chronic diseases in retired and in-service Chinese military officers (2000-2016): a meta-analysis. Military Med Res. 2018;5(4). https://doi.org/10.1186/s40779-017-0148-z.
37. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine; Health and Medicine Division; Board on Population Health and Public Health Practice; Committee to Review the Health Effects in Vietnam Veterans of Exposure to Herbicides (Eleventh Biennial Update). Veterans and Agent Orange: Update 11 (2018). Washington (DC): National Academies Press (US); 2018 Nov 15. PMID: 30629395. doi: 10.17226/25137.
38. O'Donnell FL, Stahlman S, Oetting AA. Incidence rates of diagnoses of cardiovascular diseases and associated risk factors, active component, U.S. Armed Forces, 2007-2016. MSMR. 2018 Mar;25(3):12-8. PMID: 29578730.
39. Persu A, Petit G, Georges C, de Timary P. Hypertension, a posttraumatic stress disorder? Time to widen our perspective. Hypertension. 2018;71(5):811-2. originally publishedMarch 19, 2018. https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.10608.
40. Snyder HM, Carare RO, DeKosky ST, et al. Military-related risk factors for dementia. Alzheimers Dement. 2018 Dec;14(12):1651-62. doi: 10.1016/j.jalz.2018.08.011. Epub 2018 Nov 8. PMID: 30415806; PMCID: PMC6281800.
41. Stewart IJ, Poltavskiy E, Howard JT, et al. The enduring health consequences of combat trauma: a legacy of chronic disease. J Gen Intern Med. 2021;36:713-21. https://doi.org/10.1007/s11606-020-06195-1.
42. Stewart IJ, Sosnov JA, Snow BD, et al. Hypertension after injury among burned combat veterans: A retrospective cohort study. Burns. 2017 Mar;43(2):290-96. doi: 10.1016/j.burns.2016.10.005. PMID: 28029474.
43. Terenina EE, Cavigelli S, Mormede P, et al. Genetic factors mediate the impact of chronic stress and subsequent response to novel acute stress. Front Neurosci. 2019 May 21;13:438. doi: 10.3389/fnins.2019.00438. PMID: 31164799; PMCID: PMC6536627.
44. Vimalananda VG, Miller DR, Christiansen CL, Wang W, Tremblay P, Fincke BG. Cardiovascular disease risk factors among women veterans at VA medical facilities. J Gen Intern Med. 2013 Jul;28(Suppl 2):S 517-23. doi: 10.1007/s11606-013-2381-9. PMID: 23807059; PMCID: PMC3695262.
45. Williams B, et al. ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension Eur Heart J. 2018;39:3021-104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339.

S. M. Koval, I. O. Snihurska, O. V. Mysnychenko, M. Y. Penkova

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

Arterial hypertension in military personnel and veterans of various wars. Literature review

The article provides a review of the literature on the problem of arterial hypertension (AH) in military personnel and veterans of various wars. It has been shown that this hypertension can be considered as one of the variants of stress-induced hypertension (SIH) and is one of the most common cardiovascular diseases among these population groups. It is this form of AH that acquires special importance in Ukraine, taking into account the war that was unleashed by the Russian Federation. SIH is characterized by the increased blood pressure, primarily under the influence of psycho-emotional factors. One of the important factors causing the body's increased reaction to stress are genetic factors, first of all, burdened heredity for hypertension.

The initial and key pathogenetic mechanism of the development and progression of hypertension under the influence of psycho-emotional stress is activation of the sympathoadrenal system. Important and prognostically unfavorable features of hypertension in military personnel and war veterans include: frequent development at a young age, resistance to antihypertensive therapy, rapid progression with the development of hypertensive crises, damage to target organs, the development of atherosclerotic damage to various vascular beds, coronary heart disease, heart rhythm disorders and stroke.

One of the early pathological changes that occur under the influence of stress are adaptation disorders of various degrees of intensity. Post-traumatic stress disorder is singled out, which is the most severe and long-lasting post-stress disorder and at the same time a powerful factor in the development and progression of hypertension and its complications.

The analyzed literature data indicate that AH in military personnel and war veterans is a major and far from solved medical and social problem. It is necessary to conduct a comprehensive and in-depth examination of these categories of patients in order to develop the most effective approaches to their treatment and prevention of complications.

Keywords: arterial hypertension, stress, military personnel, war veterans.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

Коваль СМ, Снігурська ІО, Мисниченко ОВ, Пенькова МЮ. Артеріальна гіпертензія у військовослужбовців та ветеранів різних війн. Огляд літератури. Український терапевтичний журнал. 2023;1:57-63. http://doi.org/10.30978/UTJ2023-1-57.

Koval SM, Snihurska IO, Mysnychenko OV, Penkova MY. Arterial hypertension in military personnel and veterans of various wars. Literature review. Ukrainian Therapeutic Journal. 2023;1:57-63. http://doi.org/10.30978/UTJ2023-1-57. Ukrainian.

DOI http://doi.org/10.30978/UTJ2023-1-64
УДК 616.36-003.826-092:612.398.145.3

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

Регуляція метаболічного гомеостазу у пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки: роль фетуїну А. Огляд літератури

І. Е. Кушнір,
В. М. Чернова,
Т. А. Соломенцева,
Г. Д. Фадєєнко

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

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) нині є поширеним захворюванням, яке може прогресувати до фіброзу, цирозу та раку печінки. Печінка взаємодіє з іншими органами за допомогою вивільнення гепатокінів — гормоноподібних білків, які секретуються переважно гепатоцитами. Першим ідентифікованим гепатокіном, який регулює метаболічний гомеостаз людини через взаємозв'язки між багатьма органами, був фетуїн А — багатофункціональний α_2-глікопротеїн, який належить до сімейства інгібіторів протеаз цистатину. Експериментальні та клінічні дослідження продемонстрували значне підвищення циркулюючого фетуїну А при метаболічно асоційованих захворюваннях, зокрема ожирінні, цукровому діабеті 2 типу та неалкогольній жировій дистрофії печінки. Продемонстровано, що фетуїн А корелює з багатьма параметрами, пов'язаними з порушенням регуляції метаболічного гомеостазу, такими як чутливість до інсуліну, толерантність до глюкози, рівні циркулюючих ліпідів, а також маркери системного запалення (С-реактивний білок, фактор некрозу пухлини α та інтерлейкін-6). Наведено результати впливу фетуїну А на процеси фіброзоутворення в тканині печінки. Зокрема показано, що фетуїн А інгібує передачу сигналів трансформувального фактора росту-β_1, який спричиняє фіброзні зміни у багатьох тканинах, зокрема в печінці та судинах, що свідчить про здатність фетуїну А запобігати фіброзним змінам у цих органах. Проаналізовано вплив немедикаментозних та медикаментозних методів лікування НАЖХП на динаміку рівня фетуїну А. Показано, що фізичні навантаження суттєво не впливають на динаміку вмісту фетуїну А, тоді як метформін, тіазолідиндіони і пробіотики знижують рівень цього гепатокіну та усувають метаболічні порушення. Подальше вивчення ролі фетуїну А у патофізіологічному процесі НАЖХП може відкрити нові перспективи у ранній діагностиці, ідентифікації нових біомаркерів та забезпеченні нових мішеней для фармакологічних втручань.

Ключові слова:
неалкогольна жирова хвороба печінки, фетуїн А, метаболічні порушення, інсулінорезистентність.

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) останніми роками є однією з найважливіших причин захворювань печінки у світі (у близько чверті дорослого населення) [47], а також глобальною проблемою охорони здоров'я та серйозним тягарем для економіки [46].

Більшість дослідників вважають, що НАЖХП є печінковою складовою метаболічного синдрому (МС). Ожиріння, цукровий діабет, підвищений вміст глюкози, гіперліпідемія і резистентність до інсуліну є доведеними чинниками ризику НАЖХП.

Епідемія ожиріння, яка останніми роками спостерігається у світі, призвела до прогресивного зростання кількості хворих на цукровий діабет (ЦД) 2 типу. Поєднання цих метаболічних захворювань трапляється у 51—60 % пацієнтів у популяції, а серед хворих на НАЖХП — у 76 %. В осіб з надлишковою масою тіла НАЖХП діагностують у 70 % випадків, а при ожирінні — більш ніж у 90 %. Неалкогольна жирова хвороба

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Кушнір Інна Ернестівна

к. мед. н., ст. наук. співр. відділу вивчення захворювань органів травлення та їхньої коморбідності з неінфекційними захворюваннями

E-mail: instep04@gmail.com

http://orcid.org/0000-0003-1922-7937

Отримано • *Received*
25/12/2022

Прийнято до друку • *Accepted*
06/02/2023

печінки вражає осіб працездатного віку, пік захворюваності припадає на 45—62 роки, а серед осіб похилого віку ця патологія трапляється більш ніж у 40 % випадків [2]. Останніми роками також зростає частота захворюваності на НАЖХП серед дитячого населення та підлітків. Захворювання має прогресивний характер. Залежно від тяжкості патологічного процесу воно може виявлятися як ізольований печінковий стеатоз, неалкогольний стеатогепатит (НАСГ), який у подальшому трансформується у фіброз та цироз печінки, іноді — у гепатоцелюлярну карциному.

Ключову роль у розвитку неалкогольного стеатозу печінки відіграє інсулінорезистентність, яка спричиняє ліполіз вісцерального жиру, вивільнення вільних жирних кислот і підвищення їхнього окиснення печінкою, що призводить до активації глюконеогенезу та жирової інфільтрації гепатоцитів [36]. Механізм розвитку НАЖХП на тлі метаболічних порушень пояснюється не лише інсулінорезистентністю, а й патогенетичною роллю жирової тканини, зокрема вісцерального жиру, який є потужним продуцентом великої кількості медіаторів, адипокінів і цитокінів [20], що спричиняє прогресування захворювання.

Печінка взаємодіє з іншими органами за допомогою вивільнення гепатокінів — гормоноподібних білків, які секретуються переважно гепатоцитами. У здорових осіб гепатокіни передають важливу інформацію про метаболічний статус печінки. Ці білки регулюють кілька біологічних процесів у багатьох позапечінкових тканинах і опосередковують фізіологічні та патофізіологічні зв'язки між печінкою та іншими тканинами. Гепатокіни, які секретує печінка, можуть впливати на хронічні метаболічні захворювання, модулюючи сигнальні шляхи, пов'язані з енергетичним метаболізмом [26].

Ідентифіковано кілька гепатокінів, зокрема сімейство фетуїнів. Це глікопротеїни, які опосередковують транспортування широкого спектра речовин, наявних у крові. Фетуїн А — багатофункціональний α_2-глікопротеїн, який належить до сімейства інгібіторів протеаз цистатину, складається з двох субодиниць, що містять 282 та 12 амінокислот. Цей глікопротеїн являє собою білок сироватки крові, що синтезується переважно в печінці та жировій тканині. У дорослих 95 % фетуїну А синтезується печінкою та моноцитами/макрофагами і надходить у кровообіг. Цей білок був першим ідентифікованим гепатокіном, який регулює метаболічний гомеостаз людини через взаємозв'язки між багатьма органами, та є одним із найважливіших гепатокінів. [18]. Фетуїн А є ендогенним інгібітором тирозинкінази рецептора інсуліну в печінці, жировій тканині та скелетних м'язах [5].

Вперше людський гомолог фетуїну А був ідентифікований дослідниками Heremans, Bürgi и Schmid у 1960-х роках. Ген фетуїну А у людини розташований у хромосомі 3q27 та ідентифікований як локус чутливості до ЦД 2 типу і МС. Фізіологічна концентрація фетуїну А в плазмі крові людини становить від 0,4 до 0,8 мг/мл. Фетуїн А поряд з альбуміном міститься у позаклітинному просторі практично всіх васкуляризованих тканин. Він бере участь у важливих фізіологічних клітинних функціях, зокрема є інгібітором тирозинкінази інсулінових рецепторів і автофосфорилюванню останніх, що призводить до розвитку інсулінорезистентності та асоційованих з нею захворювань. Фетуїн А пригнічує процес кальцифікації м'яких тканин і діє як потужний інгібітор ектопічної мінералізації шляхом зв'язування фосфату кальцію та його стабілізації, а зниження його рівня може підсилювати процес кальцифікації атеросклеротичних бляшок і збільшувати серцево-судинний ризик. Відомо, що цей глікопротеїн регулює передачу сигналів інсуліну за допомогою інгібування автофосфорилювання рецептора інсуліну і активності тирозинкінази, яка бере участь у розвитку інсулінорезистентності та метаболічних розладів. Нещодавні дослідження показали, що інсулінорезистентність і зумовлені нею метаболічні порушення пов'язані з мікробіотою кишечника та модулюють її шляхом збільшення проникності епітеліального бар'єра кишечника. Крім того, фетуїн А бере участь в метаболізмі білків і жирних кислот, забезпечує регуляцію гострих запальних реакцій.

Рівень фетуїну А в плазмі крові прямо пропорційно корелює з вмістом прозапальних цитокінів, біомаркерів активації та хемокінів у пацієнтів із ЦД 2 типу, метаболічним синдромом, ожирінням і серцево-судинними захворюваннями. Завдяки здатності фетуїну А зв'язуватися з toll-подібним рецептором-4 цей протеїн може підсилювати як інсулінорезистентність, так і запалення [31]. Він є важливим антипроліферативним фактором завдяки здатності блокувати зв'язування трансформувального фактора росту β-1 (потужного профіброгенного чинника) з рецепторами клітинної поверхні гепатоцитів і судин. Завдяки фетуїну А забезпечуються проникнення катіонних інгібіторів у макрофаги і модуляція вродженого імунітету.

Фетуїн А виявляє багатофункціональний ефект щодо МС і відіграє важливу роль у патогенезі НАЖХП, ЦД 2 типу, ожиріння та серцево-судинних захворювань. Він є ключовим регулятором метаболічних органів (скелетні м'язи, серце та головний мозок). Фетуїн А впливає на

функції мітохондрій і відіграє певну роль у розвитку метаболічних захворювань [41]. Хоча цей гепатокін функціонує як нова мішень для модулювання енергетичного метаболізму, механізму, що лежить в основі взаємодії між печінкою та жировою тканиною, не встановлено.

Численні експериментальні та клінічні дослідження підтвердили гіпотезу про зв'язок між НАЖХП і фетуїном А. Участь фетуїну А у резистентності до інсуліну підтверджена експериментальними дослідженнями. Миші з дефіцитом фетуїну А мали менше жиру в організмі, поліпшену чутливість до інсуліну та стійкість до збільшення маси тіла, спричиненого дієтою з високим вмістом жиру [29]. Вміст фетуїну А може підвищуватися під впливом регуляторів ядерного фактора k-B (NF-kB) і мітоген-активованої протеїнкінази (ERK 1/2) після підвищення рівня циркулюючих вільних жирних кислот та глюкози відповідно [19].

Для виявлення відмінностей в експресії мРНК фетуїну А в жировій тканині двох ліній щурів, які розрізняються за схильністю до розвитку ожиріння на тлі дієти, багатої на ліпіди, використано метод диференціального відображення [21]. Показано, що білок інгібітора тирозинкінази рецептора інсуліну (фетуїн А) диференційно експресується у щурів, які перебували на дієті з високим вмістом жирів, але не в групах, які отримували дієту з низьким вмістом жирів, що свідчить про роль цього циркулюючого гепатокіну в розвитку периферичної інсулінорезистентності, пов'язаної з дієтами з високим вмістом жирів. Крім того, показано, що транскрипція фетуїну А активується в печінці мишей, у яких надмірне накопичення жиру спричинене дієтою з високим вмістом жирів.

Також виявлено надмірну експресію і активність NF-kB у гепатоцитах щура. Автори інкубували пальмітат з клітинами HepG2 та первинними гепатоцитами щурів і виявили посилення секреції фетуїну А більш ніж у 4 рази порівняно з контролем. Індукована пальмітатом стійка експресія фетуїну А свідчила про порушення функції адипоцитів, що призводить до інсулінорезистентності [9].

Вплив фетуїну А на індуковану ліпідами інсулінорезистентність, виявлену в експериментальних тваринних моделях, підтверджено у дослідженнях за участю людей.

Пацієнти з резистентністю до інсуліну, ожирінням і НАЖХП мають високий рівень циркулюючого фетуїну А, що робить його потенційним маркером для прогнозування та діагностики захворювання [33]. У людей фетуїн А розглядають як потенційно важливу ланку, що поєднує ожиріння та інсулінорезистентність. Концентрація фетуїну А корелює із накопиченням жиру в печінці та підвищується в осіб з інсулінорезистентністю. Показано, що продукція глікопротеїну в печінці запускається через активацію сигнального шляху NF-κB і ERK 1/2, що відповідає за фактор росту, за рахунок високого рівня насичених жирних кислот та глюкози в крові відповідно [8].

Крім того, фетуїн А є регулятором адипокіну, адипонектину та органокінів, які опосередковано регулюють резистентність до інсуліну. Навпаки, показано, що адипонектин пригнічує експресію фетуїну А протеїнкіназою, що активується 5-аденозинмонофосфатом. Цей механізм може пояснити збільшення вмісту циркулюючого фетуїну А, у пацієнтів з метаболічним синдромом на тлі гіпоадипонектинемії [17].

Більша концентрація фетуїну А в крові пов'язана зі збільшенням вісцеральної жирової тканини — головного компонента МС. Водночас спостерігалося зниження підвищеного рівня фетуїну А в осіб після зменшення маси тіла внаслідок фізичного навантаження та дотримання дієти [35]. Результати нещодавніх епідеміологічних досліджень доводять наявність зв'язку між вмістом фетуїну А в сироватці крові та інсулінорезистентністю і захворюваннями, що розвиваються на її тлі (МС та ЦД 2 типу) [4]. Прямий зв'язок між рівнем фетуїну А та інсулінорезистентністю підтверджено на великій гетерогенній групі досліджених з використанням індексу HOMA-IR для контролю зниженої чутливості до інсуліну. Модулювальний вплив рівня глюкози на кореляцію вмісту фетуїну А з інсулінорезистентністю відсутній [39]. Отже, можливі інші шляхи реалізації взаємозв'язку між фетуїном А та інсулінорезистентністю, крім глюкозної дизрегуляції.

Клінічні дані свідчать, що підвищена концентрація фетуїну А в осіб з ожирінням може призвести до розвитку НАЖХП. D. S. Thompson і співавт. досліджували зв'язок між вмістом фетуїну А в крові з ожирінням печінки у 78 осіб африканського походження, які не страждали на ожиріння. Печінку та черевний жир оцінювали за допомогою комп'ютерної томографії (КТ). Зв'язку між фетуїном А та вмістом жиру в печінці не виявлено [42]. Z. Cui та співавт. досліджували зв'язок між сироватковим рівнем фетуїну А з НАЖХП у 79 китайських пацієнтів. НАЖХП діагностована та класифікована на підставі даних ультразвукового дослідження черевної порожнини. Рівень фетуїну А у сироватці крові у пацієнтів з НАЖХП був значно нижчим, ніж у контрольній групі. Порівняно з контрольною групою при легкій та помірній НАЖХП концентрація

фетуїну А була значно нижчою. Рівень фетуїну А мав тенденцію до незначного підвищення у міру збільшення тяжкості НАЖХП [8].

Зміну концентрації фетуїну А залежно від індексу маси тіла (ІМТ) та віку вивчено в нещодавньому епідеміологічному дослідженні. Показано, що ІМТ був тісно пов'язаний з геном фетуїну А AHSG rs2248690 в азіатській популяції. Ген AHSG, що кодує фетуїн А, ідентифіковано як локус схильності до діабету та МС. У дослідженні, проведеному за участю 9055 американців європейського походження та 2119 афроамериканців, ідентифіковано 34 однонуклеотидних поліморфізми, які були значущими для всього геному в американців європейського походження. Показано, що серед них поліморфізм rs2077119 гена *AHSG* пов'язаний з маркерами резистентності до інсуліну в адипоцитах та ризиком розвитку ЦД 2 типу [16].

Визначена роль фетуїну А в ініціації дисліпідемії у хворих на НАЖХП. Вивчено взаємозв'язок між рівнями фетуїну А і тригліцеридів. У дослідженні за участю пацієнтів з ожирінням вміст фетуїну А в сироватці крові статистично значущо прямо пропорційно корелював з тригліцеридами незалежно від статі та віку хворих [43]. В інших дослідженнях також виявлено вплив фетуїну А на проатерогенну фракцію холестерину (ліпопротеїди низької густини). Ці взаємозв'язки можуть бути зумовлені пошкодженням рецепторів активованої протеїнкінази (AMPK) і гістон/протеїнової деацетилази (SIRT1), в яких фетуїн А може відігравати проміжну роль у накопиченні надлишку ліпідів у жировій тканині, що призводить до дефектів в адіпоцитах з подальшим порушенням енергетичного гомеостазу та розвитком серйозних метаболічних розладів, зокрема НАЖХП [7].

Привабливою є гіпотеза щодо індукції атерогенної дисліпідемії фетуїном А завдяки його прямим або опосередкованим гальмувальним ефектам на тирозинкіназу інсулінового рецептора. Відомо, що найчутливішим ефектом інсуліну є гальмування ліполізу в жировій тканині [15], тому гальмування інсулінового рецептора фетуїном А може спричинити збільшення ліполізу та надходження вільних жирних кислот (ВЖК) із жирової тканини. Це збільшує утворення аполіпопротеїн-β-вмісних ліпопротеїнів дуже низької густини та призводить до атерогенного ліпідного профілю. Механізм спричинення фетуїном А кардіоваскулярного ризику складніший, ніж простий зв'язок із метаболічним синдромом і атерогенним ліпідним профілем. Високий рівень фетуїну А може бути протекторним щодо кардіоваскулярних судин, оскільки наявність кальцію і фосфору у сироватці крові в розчиненому стані запобігає відкладанню кальцинатів на стінках судин. Низький вміст фетуїну А корелював зі смертністю у хворих на ЦД 2 типу за наявності ранньої діабетичної нефропатії з макросудинними пізніми ускладненнями. При цьому відсутній зв'язок фетуїну А з метаболічним статусом і мікросудинними ускладненнями [45].

Фетуїн А спричинює запалення низької інтенсивності у тварин і людей та потенційно може впливати на активність вісцеральної жирової тканини. Концентрація цього гепатокіну значно збільшується при гепатоцелюлярному ушкодженні та опосередковує резистентність до інсуліну, а також знижує толерантність до глюкози [32]. Фетуїн А підсилює секрецію прозапальних цитокінів у моноцитах і жировій тканині та може діяти як ендогенний ліганд та білок каркаса для toll-подібного рецептора-4 для сприяння спричиненим ліпідами прозапальним реакціям і резистентності до інсуліну [24].

Оскільки підвищена активність аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ) і γ-глутамілтрансферази зазвичай вказує на прогресивний перебіг НАЖХП [3], у низці досліджень вивчали роль фетуїну А в розвитку стеатогепатиту на тлі НАЖХП.

У популяційному дослідженні вивчали зв'язок між сироватковим рівнем фетуїну А та індексом жирової дистрофії печінки (ІЖДП) у 5219 хворих на НАЖХП середнього та похилого віку. Виявлено прямо пропорційний зв'язок між фетуїном А, ІЖДП і активністю цитолітичних ферментів. Логістичний регресійний аналіз показав, що збільшення рівня фетуїну А на одне стандартне відхилення було пов'язане зі збільшенням ІЖДП та концентрації АЛТ, АСТ на 12, 13 і 10 % відповідно. Подальший статистичний аналіз результатів виявив, що високий рівень сироваткового фетуїну А був пов'язаний з підвищенням ризику зростання ІЖДП на 35 % і активації АЛТ і АСТ на 50 та 33 % відповідно [15].

Суперечливими є дані щодо взаємозв'язку між рівнем фетуїну А і вмістом прозапальних цитокінів. Повідомлялося як про відсутність кореляції між ними, так і про підвищення фетуїном А експресії прозапальних цитокінів. Фетуїн А розглядають як один із небагатьох негативних регуляторів гострої фази запалення. Є дані про наявність зв'язку між низьким рівнем фетуїну А в сироватці крові та маркерами запалення, зокрема С-реактивним протеїном [34]. У нещодавніх дослідженнях установлено, що фетуїн А стимулював продукцію запальних цитокінів, а один із головних медіаторів дії запальних цитокінів — NF-κB стимулював синтез фетуїну А.

Щодо впливу фетуїну А на процеси фіброзоутворення в тканині печінки в доступній літературі є суперечливі дані. Не зрозуміло, чи є фетуїн А предиктором розвитку фібротичних змін в тканині печінки. У деяких дослідженнях показано, що фетуїн А інгібує передачу сигналів трансформувального фактора росту-β_1, який спричиняє фіброзні зміни у багатьох тканинах, зокрема у печінці та судинах, що свідчить про здатність фетуїну А запобігати фіброзним змінам в цих органах [10, 13].

Результати чотирьох досліджень засвідчили відсутність зв'язку між рівнем циркулюючого фетуїну А та розвитком фіброзу у пацієнтів з фіброзом, підтвердженим біопсією печінки. У двох дослідженнях показано, що концентрація фетуїну А обернено пропорційно корелювала з фіброзом, в одному дослідженні виявлено прямо пропорційний зв'язок між ними. Крім того, одне дослідження показало, що рівень циркулюючого фетуїну А обернено пропорційно корелював із серологічно підтвердженим фіброзом, тоді як в іншому дослідженні установлено прямо пропорційну кореляцію з FibroScan підтвердженим фіброзом [23].

Для з'ясування ролі циркулюючого фетуїну А в ініціації фіброзу печінки слід провести проспективні дослідження на великій когорті пацієнтів з урахуванням регіональних та етнічних особливостей.

Сучасні літературні джерела свідчать, що поліпшення перебігу НАЖХП спричиняє зниження рівня циркулюючого фетуїну А з подальшим гальмуванням активності системного запалення та стабілізації метаболічних розладів [6].

Накопичено достатньо даних про позитивний вплив фізичних вправ на перебіг НАЖХП та інших метаболічних захворювань, але інформації про вплив фізичного навантаження на експресію фетуїну А мало. Нещодавнє дослідження показало, що аеробні вправи (їзда на велосипеді/бігова доріжка) протягом 60 хв у здорових дорослих з надлишковою масою тіла не впливали на системний рівень фетуїну А [37]. В іншому дослідженні у пацієнтів з ожирінням спостерігали швидке підвищення рівня фетуїну А у сироватці крові після сеансу вправ, який повертався до вихідного показника протягом 24 год, при цьому вміст глюкози та інсуліну зменшився, що дає підставу припустити, що одне заняття може модулювати рівень досліджуваного гепатокіну [28]. Аналогічні дані отримано в 16-тижневому дослідженні, в якому оцінювали динаміку рівня фетуїну А в сироватці крові під впливом плавальних вправ у хворих на НАЖХП з МС. Установлено зниження вмісту гепатокіну А та зменшення резистентності до інсуліну. Вправи на витривалість також можуть знизити рівень фетуїну А у пацієнтів з ожирінням та НАЖХП, що супроводжується поліпшенням толерантності до глюкози та резистентності до інсуліну [27]. Ефекти фізичних вправ на зниження рівня фетуїну А не супроводжувалися змінами вмісту печінкових тригліцеридів, що свідчить про те, що індукований фізичним навантаженням фетуїн А може бути пов'язаний зі змінами рівня ліпідів у крові, а не у печінці [1]. S. Lee та співавт. [25] повідомили, що виконання пацієнтами з НАЖХП фізичних вправ протягом 12 тиж знижувало рівень фетуїну А та поліпшувало метаболізм глюкози у хворих з дисглікемією. Зазначено, що зниження рівня фетуїну А в плазмі може прогнозувати зміни експресії генів, пов'язаних з передачею сигналів toll-подібним рецептором-4 у макрофагах та жировій тканині. З огляду на наведені дані, спричинене фізичними вправами зниження рівня фетуїну А за допомогою пригнічення toll-подібного рецептора-4 може бути основним механізмом протизапальної дії у пацієнтів з ожирінням, НАЖХП, НАСГ і ЦД 2 типу.

Фізичні вправи або фізична активність запобігали порушенням обміну речовин та ліпогенезу. Виявлено, що фетуїн А поряд з іншими регуляторними молекулами бере участь у специфічних механізмах ліпогенезу [11]. На експериментальній моделі показано, що у мишей з надмірною масою тіла та порушеним метаболізмом глюкози збільшувався стеатоз печінки та знижувався рівень білка рецептора ліпопротеїнів [48]. Позитивний ефект фактора росту фібробластів-21 знижував вміст холестерину ліпопротеїнів низької густини і тригліцеридів, підвищував рівень холестерину ліпопротеїнів високої густини та інсуліну натще.

Декілька нещодавніх досліджень показали, що гепатокіни сприяють адипогенному гомеостазу [40]. Гепатокіни (фетуїн А, фактор росту фібробластів-21 та фолістатин) можуть поліпшувати метаболічні порушення та ліпогенез при ожирінні та ЦД 2 типу [14, 44].

Медикаментозне лікування також впливає на рівень гепатокінів, зокрема фетуїну А. Вдомо, що деякі препарати (метформін, піоглітазон і ніацин) можуть впливати на концентрацію фетуїну А. У дослідженні спостерігали зниження рівня сироваткового фетуїну А та високочутливого С-реактивного протеїну під впливом метформіну у 40 хворих на ЦД 1 типу з інсулінорезистентністю [38].

У рандомізованих клінічних дослідженнях (NCT02027103) 88 пацієнтів із вперше діагностованим ЦД 2 типу були випадковим чином розподілені у групу прийому піоглітазону (30 мг/добу, n = 46) або метформіну (1000 мг/добу, n = 42)

протягом 12 тиж. Оцінювали динаміку антропометричних та метаболічних параметрів, вмісту фетуїну А, високочутливого С-реактивного протеїну і рівень інсулінорезистентності через 3 міс терапії. Установлено значне зниження концентрації фетуїну А під впливом піоглітазону як у чоловіків, так і у жінок, тоді як метформін був ефективним для зниження фетуїну А у жінок (p = 0,413) [12].

Дослідження останніх років продемонстрували, що інсулінорезистентність та пов'язані з нею метаболічні розлади зумовлені порушенням стану кишкової мікробіоти. Її моделювання шляхом призначення пробіотиків може бути ефективним у лікуванні метаболічних захворювань, зокрема, НАЖХП, ЦД 2 типу, ожиріння тощо. У дослідженні L. Khalili та співавт. у 40 пацієнтів із ЦД 2 типу, які приймали щоденно капсулу, що містила 10^8 колонієтвірних одиниць *Lactobacillus casei* протягом 8 тиж порівняно з групою плацебо, наприкінці спостереження рівень глюкози в крові натще, концентрація інсуліну та резистентність до інсуліну значно знизилися в групі пробіотиків порівняно з групою плацебо. Вміст глікованого гемоглобіну знизився після втручання, але незначно. Порівняно з плацебо добавка *L. casei* значно збільшила рівень сіртуїну-1 і знизила вміст фетуїну А наприкінці дослідження. Додавання *L. casei* вплинуло на рівень регуляторних молекул, що поліпшило стан вуглеводного обміну у пацієнтів із ЦД 2 типу. Вплив *L. casei* на рівень сіртуїну і фетуїну А відкриває новий механізм пробіотичної дії при лікуванні метаболічних розладів [22].

Позитивний вплив пробіотиків на метаболічні процеси доведений в експериментальному дослідженні. В цій роботі оцінювали вплив емульсії, багатої на пробіотики, на рівень фетуїну А та зниження резистентності до інсуліну, спричиненої накопиченням ВЖК у клітинній лінії гепатокарциноми людини (HepG2). Показано, що пробіотики поліпшували життєздатність HepG2, захищали від апоптозу звичайні та інсулінорезистентні клітини. Крім того, емульсія зменшувала окисний стрес, а також поліпшувала мітохондріальний метаболізм. Застосування пробіотиків до ліпотоксичних клітин HepG2 сприяло значному зниженню активації шляху фетуїн-А/toll-подібні рецептори-4/янус кінази/NF-κB, що доводить захисний ефект проти запалення, ожиріння, а також інсулінорезистентності. Отримані дані свідчать про потужний потенціал пробіотиків для нормалізації метаболічних функцій і припускають можливість використання таких препаратів як інсуліносенсибілізувальної терапії, яка відіграє захисну роль щодо розвитку резистентності печінки до інсуліну [30].

Таким чином, фетуїн А — це новий гепатокін і плейотропна молекула із прозапальними та протизапальними властивостями, які впливають на багато систем. Як прозапальна сполука фетуїн А спричиняє інсулінорезистентність та є важливою ланкою між печінкою та жировою тканиною. Хоча значення фетуїну А при НАЖХП все більше визнається, його патогенетична роль не повністю зрозуміла. Фетуїн А може бути потенційним предиктором розвитку та прогресування НАЖХП. Цей гепатокін може відігравати важливу роль у патофізіологічному процесі переходу від неалкогольного стеатозу до стеатогепатиту. Подальше вивчення ролі фетуїну А у патофізіологічному процесі НАЖХП може відкрити нові перспективи у ранній діагностиці, ідентифікації нових біомаркерів та забезпеченні нових мішеней для фармакологічних втручань.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження, редагування — Г.Д.Ф.; збір та опрацювання матеріалу, написання тексту — І.Е.К., В.М.Ч., Т.А.С.

Список літератури

1. Abu-Farha M, Cherian P, Qaddoumi MG, et al. Increased plasma and adipose tissue levels of ANGPTL8/Betatrophin and ANGPTL4 in people with hypertension. Lipids Health Dis. 2018;17:35-8. doi: 10.1186/s12944-018-0681-0.
2. Adams LA, Roberts SK, Strasser SI, et al. Nonalcoholic fatty liver disease burden: Australia, 2019-2030. J Gastroenterol Hepatol. 2020;35:1628-35. doi: 10.1111/jgh.15009.
3. Alam S, Anam K, Islam S, Mustafa G, Mamun AA, Ahmad N. Clinical, anthropometric, biochemical and histological character of nonalcoholic fatty liver disease without Insulin Resistance.J Clin Exp Hepatol. 2019;(2):176-81. doi: 10.1016/j.jceh.2018.06.011.
4. Aroner SA, Mukamal KJ, St-Jules DE, et al. Fetuin-A and risk of diabetes independent of liver fat content: the multi-ethnic study of atherosclerosis. Am J Epidemiol. 2017;185(1):54-64. doi: 10.1093/aje/kww095.
5. Bourebaba L, Marycz K. Pathophysiological implication of fetuin-A glycoprotein in the development of metabolic disorders: a concise review. J Clin Med. 2019;8(12):2033. doi: 10.3390/jcm8122033.
6. Celebi G, Genc H, Gurel H, et al. The relationship of circulating fetuin-A with liver histology and biomarkers of systemic inflammation in nondiabetic subjects with nonalcoholic fatty liver disease. Saudi J Gastroenterol. 2015;21(3):139-45. doi: 10.4103/1319-3767.157556.
7. Chattopadhyay M, Mukherjee S, Chatterjee SK, et al. Impairment of energy sensors, SIRT1 and AMPK, in lipid induced inflamed adipocyte is regulated by Fetuin A. Cell Signal. 2018;42:67-76. doi: 10.1016/j.cellsig.2017.10.005.
8. Cui Z, Xuan R, Yang Y. Serum fetuin A level is associated with nonalcoholic fatty liver disease in Chinese population. Oncotarget. 2017;8:107149-56. doi: 10.18632/oncotarget.22361.

9. Dasgupta S, Bhattacharya S, Biswas A, et al. NF-kappaB mediates lipid-induced fetuin-A expression in hepatocytes that impairs adipocyte function effecting insulin resistance. Biochem J. 2010;429(3):451-62. doi: 10.1042/BJ20100330.
10. Dogru T, Kirik A, Gurel H, Rizvi AA, Rizzo M, Sonmez A. The evolving role of fetuin-a in nonalcoholic fatty liver disease: an overview from liver to the heart. Int J Mol Sci. 2021;22(12):6627. doi: 10.3390/ijms22126627.
11. Ennequin G, Sirvent P, Whitham M. Role of exercise-induced hepatokines in metabolic disorders. Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 2019;317:11-24. doi: 10.1152/ajpendo.00433.2018.
12. Esteghamati A, Afarideh M, Feyzi S, Noshad S, Nakhjavani M. Comparative effects of metformin and pioglitazone on fetuin-A and osteoprotegerin concentrations in patients with newly diagnosed diabetes: A randomized clinical trial. Diabetes Metab Syndr. 2015;9(4):258-65. doi: 10.1016/j.dsx.2014.09.009.
13. Gerst F, Fritz AK, Lorza Gil E, et al. Fetuin-A impairs islet differentiation and function via inhibition of TGFbeta-1 signalling. Diabetologia. 2018;61:205-6. doi: 10.14218/JCTH.2020.00081.
14. Gonzalez-Gil AM, Elizondo-Montemayor L. The role of exercise in the interplay between myokines, hepatokines, osteokines, adipokines, and modulation of inflammation for energy substrate redistribution and fat mass loss: a review. Nutrients. 2020;12:1899. doi: 10.3390/nu12061899.
15. Huang Y, Huang X, Ding L, et al. Serum fetuin-A associated with fatty liver index, early indicator of nonalcoholic fatty liver disease: a strobe-compliant article. Medicine (Baltimore). 2015;94(39):1517. doi: 10.1097/MD.0000000000001517.
16. Jensen MK, Jensen RA, Mukamal KJ, et al. Detection of genetic loci associated with plasma fetuin-A: a meta-analysis of genome-wide association studies from the CHARGE Consortium. Hum Mol Genet. 2017;26(11):2156-63. doi: 10.1093/hmg/ddx091.
17. Jialal I, Devaraj S, Bettaieb A, Haj F, Adams-Huet B. Increased adipose tissue secretion of Fetuin-A, lipopolysaccharide-binding protein and high-mobility group box protein 1 in metabolic syndrome. Atherosclerosis. 2015;241(1):130-7. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.04.814.
18. Jirak P, Stechemesser L, More E, et al. Clinical consequences of fetuin-A. Adv Clin Chem. 2019;89:79-130. doi: 10.1016/bs.acc.2018.12.003.
19. Ke Y, Xu C, Lin J, Li Y. Role of hepatokines in non-alcoholic fatty liver disease. J Transl Int Med. 2019;7(4):143-8. doi: 10.3390/biomedicines9121903.
20. Khadir A, Kavalakatt S, Madhu D, et al. Fetuin-A levels are increased in the adipose tissue of diabetic obese humans but not in circulation. Lipids Health Dis. 2018;17(1):291-9. doi: 10.1186/s12944-018-0919-x.
21. Khadir A, Kavalakatt S, Madhu D, Tiss A. Fetuin-a expression profile in mouse and human adipose tissue. Lipids Health Dis. 2020;19(1):38-41. doi: 10.1186/s12944-020-01225-7.
22. Khalili L, Alipour B, Asghari Jafar-Abadi M, et al. The effects of Lactobacillus casei on glycemic response, serum sirtuin1 and fetuin-a levels in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. Iran Biomed J. 2019;23(1):68-77. doi: 10.29252/.23.1.68.
23. Kim H, Lee DS, An TH, et al. Metabolic spectrum of liver failure in type 2 diabetes and obesity: from NAFLD to NASH to HCC. Int J Mol Sci. 2021;22(9):4495. doi: 10.3390/ijms22094495.
24. Lee KY, Lee W, Jung SH, Park J, Sim H, Choi YJ. Hepatic upregulation of fetuin-A mediates acetaminophen-induced liver injury through activation of TLR4 in mice. Biochemical Pharmacology. 2019;166:46-55. doi: 10.1016/j.molmet.2020.101138.
25. Lee S, Norheim F, Gulseth HL, et al. Interaction between plasma fetuin-A and free fatty acids predicts changes in insulin sensitivity in response to long-term exercise. Physiol. Rep. 2017;5:13183. doi: 10.14814/phy2.13183.
26. Lykke Eriksen P, Sorensen M, Gronbaek H, et al. Non-alcoholic fatty liver disease causes dissociated changes in metabolic liver functions. Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol. 2019;43:551-60. doi: 10.1016/j.clinre.2019.01.001.
27. Malin SK, del Rincon JP, Huang H, Kirwan JP. Exercise-induced lowering of fetuin-A may increase hepatic insulin sensitivity. Med. Sci. Sports Exerc. 2014;46:2085-90. doi: 10.1249/MSS.0000000000000338.
28. Mathews S, Ren G, He X, et al. Plasma fetuin-A and phosphofetuin-A (Ser312) responses to a single or short-term repeated bout of exercise in obese and normal-weight individuals FASEB J. 2014;28:1028. doi: 10.14814/phy2.14773.
29. Mathews ST, Singh GP, Ranalletta M, Cintron VJ, Qiang X, Goustin AS. Improved insulin sensitivity and resistance to weight gain in mice null for the Ahsg gene. Diabetes. 2002;51(8):2450-8. doi: 10.2337/diabetes.51.8.2450.
30. Mularczyk M, Bourebaba Y, Kowalczuk A, Marycz K, Bourebaba L. Probiotics-rich emulsion improves insulin signalling in Palmitate/Oleate-challenged human hepatocarcinoma cells through the modulation of Fetuin-A/TLR4-JNK-NF-κB pathway. Biomed Pharmacother. 2021;139:111560. doi: 10.1016/j.biopha.2021.111560.
31. Nascimbeni F, Romagnoli D, Ballestri S, et al. Do nonalcoholic fatty liver disease and fetuin-A play different roles in symptomatic coronary artery disease and peripheral arterial disease? Diseases. 2018;6(1):17. doi: 10.3390/diseases6010017.
32. Pan X, Kaminga AC, Chen J, Luo M, Luo J. Fetuin-A and fetuin-B in non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis and meta-regression. Int J Environ Res Public Health. 2020;17(8):2735. doi: 10.3390/ijerph17082735.
33. Pan X, Wen SW, Bestman PL, Kaminga AC, Acheampong K, Liu A. Fetuin-A in metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. PloS One. 2020;15(3):e0229776. doi: 10.1371/journal.pone.0229776.
34. Petta S, Gastaldelli A, Rebelos E, et al. Pathophysiology of non alcoholic fatty liver disease. Int J Mol Sci. 2016;17(12):2082. doi: 10.3390/ijms17122082.
35. Ramírez-Vélez R, García-Hermoso A, Hackney AC, Izquierdo M. Effects of exercise training on Fetuin-a in obese, type 2 diabetes and cardiovascular disease in adults and elderly: a systematic review and Meta-analysis. Lipids Health Dis. 2019;18(1):23. doi: 10.1186/s12944-019-0962-2.
36. Sao R, Aronow WS. Association of non-alcoholic fatty liver disease with cardiovascular disease and subclinical atherosclerosis. Arch Med Sci. 2018;14(6):1233-44. doi: 10.5114/aoms.2017.68821.
37. Sargeant JA, Aithal GP, Takamura T, et al. The influence of adiposity and acute exercise on circulating hepatokines in normal-weight and overweight/obese men. Appl. Physiol. Nutr. Metab. 2018;43:482-90. doi: 10.1139/apnm-2017-0639.
38. Sheriba NA, Ahmed IZ, Abdelsalam MM, Eid YM, Mahdy MM, Mansour HK. Effect of metformin therapy on serum fetuin levels in insulin resistant type 1 diabetics. Curr Diabetes Rev. 2018;14(3):291-7. doi: 10.2174/1573399813666170112151108.
39. Şiraz ÜG, Doğan M, Hatipoğlu N, Muhtaroğlu S, Kurtoğlu S. Can fetuin-A be a marker for insulin resistance and poor glycemic control in children with type 1 diabetes mellitus? J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2017;9(4):293-9. doi: 10.4274/jcrpe.4532.
40. Stefan N, Haring HU. The role of hepatokines in metabolism. Nat. Rev. Endocrinol. 2013;9:144-52. doi: 10.1038/nrendo.2012.258.
41. Stefan N, Haring HU, Cusi K. Non-alcoholic fatty liver disease: Causes, diagnosis, cardiometabolic consequences, and treatment strategies. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019;7:313-24. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30154-2.
42. Thompson DS, Tennant IA, Soares DP, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in nonobese subjects of African origin has atypical metabolic characteristics. J. Endocr. Soc. 2019;3:2051-63. doi: 10.1210/js.2019-00138.
43. Verras CG, Christou GA, Simos YV, Ayiomamitis GD, Melidonis AJ, Kiortsis DN. Serum fetuin-A levels are associated with serum triglycerides before and 6 months after bariatric surgery. Hormones (Athens). 2017;16(3):297-305. doi: 10.14310/horm.2002.1739.
44. Weigert C, Hoene M, Plomgaard P. Hepatokines — A novel group of exercise factors. Pflug. Arch. 2019;471:383-96. doi: 10.1007/s00424-018-2216-y.
45. Yoo HJ, Choi KM. Hepatokines as a link between obesity and cardiovascular diseases. Diabetes Metab J. 2015;39(1):10-5. doi: 10.4093/dmj.2015.39.1.10.
46. Younossi ZM, Blissett D, Blissett R, et al. The economic and clinical burden of nonalcoholic fatty liver disease in the United States and Europe. Hepatology. 2016;64:1577-86. doi: 10.1002/hep.28785.
47. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. Hepatology. 2016;64:73-84. doi: 10.1002/hep.28431.
48. Zarei M, Barroso E, Palomer X, et al. Hepatic regulation of VLDL receptor by PPARbeta/delta and FGF21 modulates non-alcoholic fatty liver disease. Mol. Metab. 2018;8:117-31. doi: 10.1016/j.molmet.2017.12.008.

I. E. Kushnir, V. M. Chernova, T. A. Solomentseva, G. D. Fadieienko

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

Regulation of metabolic homeostasis in patients with non-alcoholic fatty liver disease: the role of fetuin-A. Literature review

Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the most common liver disease that can progress to fibrosis, cirrhosis, and liver cancer. The liver interacts with other organs by releasing hepatokines — hormone-like proteins that are mainly secreted by hepatocytes. The first identified hepatokine that regulates human metabolic homeostasis through multiorgan interactions is fetuin-A — a multifunctional α_2-glycoprotein that belongs to the family of cystatin protease inhibitors. Experimental and clinical studies have demonstrated a significant increase in circulating fetuin-A in metabolically associated diseases, including obesity, type 2 diabetes, and nonalcoholic fatty liver disease. The review demonstrated that fetuin-A correlates with many parameters associated with dysregulation of metabolic homeostasis, such as insulin sensitivity, glucose tolerance, circulating lipid levels, as well as markers of systemic inflammation (C-reactive protein, tumor necrosis factor α (TNF-α) and interleukin (IL)-6). The results of the effects of fetuin-A on the processes of fibrosis in liver tissue are given. In particular, fetuin-A has been shown to inhibit the signaling of transforming growth factor-β_1, which promotes fibrotic changes in many tissues, including the liver, blood vessels, which indicates the ability of fetuin-A to prevent fibrotic changes in these organs. The influence of non-drug and drug treatment methods of NAFLD on the dynamics of fetuin-A levels was analyzed. It has been shown that physical activity does not significantly affect the dynamics of fetuin-A, while metformin, thiazolidinediones and probiotics reduce the level of this hepatokine and normalize metabolic disorders. Further study of the role of fetuin-A in the pathophysiological process of NAFLD may open new perspectives in early diagnosis, identification of new biomarkers, and provision of new targets for pharmacological interventions.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, fetuin-A, metabolic disorders, insulin resistance..

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Кушнір ІЕ, Чернова ВМ, Соломенцева ТА, Фадеєнко ГД. Регуляція метаболічного гомеостазу у пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки: роль фетуїну А. Огляд літератури. Український терапевтичний журнал. 2023;1:64-71. http://doi.org/10.30978/UTJ2023-1-64.
- Kushnir IE, Chernova VM, Solomentseva TA, Fadieienko GD. Regulation of metabolic homeostasis in patients with non-alcoholic fatty liver disease: the role of fetuin-A. Literature review. Ukrainian Therapeutic Journal. 2023;1:64-71. http://doi.org/10.30978/UTJ2023-1-64. Ukrainian.

Умови публікації в «Українському терапевтичному журналі»

Статті публікуються **українською або англійською** мовою.

Авторський оригінал подають в електронному вигляді. Рукопис має 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 (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) **двома мовами:** українською та англійською (переклад має бути якісним і точним);
- поштову та електронну адресу 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 (можна завантажити на сайті http://utj.com.ua → Про нас → Про журнал → 13. Авторські права, ліцензійні умови);
- номери телефонів для забезпечення оперативного зв'язку редакції з авторами.

Додатково **двома мовами** надаються: прізвища, імена, по батькові всіх авторів, назви установ, в яких працюють автори, міста, наукові ступені, звання, посади, контактні дані та ідентифікатори ORCID.

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

У 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; статистичне опрацювання даних; написання тексту; редагування тощо). Бланк заяви щодо конфлікту інтересів можна завантажити на сайті http://utj.com.ua → Про нас → Про журнал → 10. Конфлікт інтересів.

Редакція декларує дотримання норм COPE (Committee on Publication Ethics) та рекомендацій WAME (World Association of Medical Editors).

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». Ці публікації мають включати такі необхідні елементи: постановка проблеми у загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими або практичними завданнями; аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання цієї проблеми і на які спирається автор, виділення нерозв'язаних раніше частин загальної проблеми, котрим присвячується зазначена стаття; формулювання цілей статті; виклад основного матеріалу дослідження з повним обґрунтуванням отриманих наукових результатів; висновки з цього дослідження і перспективи подальших розвідок у цьому напрямі.

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.

РЕЗЮМЕ ДО СТАТТІ, в якій публікуються результати експериментальних досліджень, повинно мати ту саму структуру, що й стаття, і містити ті самі рубрики. Обсяг резюме — не менше 1800 знаків (з урахуванням пробілів і ключових слів).

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

ДІАГРАМИ та ГРАФІКИ вставляють у текст разом з вихідними даними, які використовували для побудови.

ФОТОГРАФІЇ, ЕХОГРАМИ, виконані професійно вручну МАЛЮНКИ подають в електронному вигляді (відсканованої 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. (Бланк інформованої згоди пацієнта на публікацію його фотографії можна завантажити на сайті http://utj.com.ua → Про нас → Про журнал → 12. Політика щодо захисту учасників дослідження.)

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

СПИСКИ ЛІТЕРАТУРИ складають тільки за алфавітом: спочатку праці кирилицею, а потім латиницею. Оформлення має відповідати стандарту NLM (National Library of Medicine; https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7256/. Не англомовні бібліографічні посилання дублюють англійською мовою (назву беруть з англійського резюме) і позначають мову статті, наприклад Ukrainian. Якщо в першоджерелі немає англомовного резюме, слід зробити кваліфікований переклад або транслітерацію назви латинськими літерами. З української мови прізвища автоматично можна транслітерувати згідно зі стандартом КМУ 2010 (паспортний), географічні назви — згідно зі стандартом УКППТ 1996 (спрощений) за посиланням https://www.slovnyk.ua/translit.php. 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 статті, надіслані для публікації у розділах журналу «Оригінальні дослідження», «Лікарські засоби», «Огляди» та «Клінічний випадок», підлягають рецензуванню. Редакція залишає за собою право змінювати стиль оформлення статті. За необхідності стаття може бути повернута авторам для доопрацювання та відповідей на запитання.

Передрук опублікованих статей можливий на умовах ліцензії CC BY-ND 4.0.

Детальніше з редакційною політикою та умовами публікації в журналі можна ознайомитися на сайті http://utj.com.ua в розділі «Про журнал».

Статті надсилати на адресу: vitapol3@gmail.com

Зразки оформлення літератури

Стаття

Clement A, Delage R, Chollier M, Josse L, Gaudry S, Zahar JR, Baubet T, Degos B. Prospective study on a fast-track training in psychiatry for medical students: the psychiatric hat game. BMC Med Educ. 2020 Oct 19;20(1):373. doi: 10.1186/s12909-020-02304-0. PMID: 33076891; PMCID: PMC7574431.

Стаття з Інтернету

Structure and Dynamics: ejournal of Anthropological and Related Sciences [Internet]. Irvine (CA): University of California. Vol. 1, No. 1, 2005 [cited 2007 Jan 25]. Available from: http://repositories.cdlib.org/imbs/socdyn/sdeas/.

Матеріал конференції

Von Auer C, Oldenburg J, Krause M, Miesbach W, Scharrer I; PTP-Study Group. In: Scharrer I, Schramm W, editors. 35th Hemophilia Symposium; 2004; Hamburg, Germany. Berlin: Springer; 2006. p. 201-4.

Дисертація

Roguskie JM. The role of Pseudomonas aeruginosa 1244 pilin glycan in virulence [master's thesis]. [Pittsburgh (PA)]: Duquesne University; 2005. 111 p.

Книжка

Eyre HJ, Lange DP, Morris LB. Informed decisions: the complete book of cancer diagnosis, treatment, and recovery. 2nd ed. Atlanta: American Cancer Society; 2002. 768 p.

Зразки дублювання джерел англійською мовою

Стаття

Фадєєнко ГД, Гріднєв ОЄ, Кушнір ІЕ, Чернова ВМ, Соломенцева ТА, Нікіфорова ЯВ, Курінна ОГ. Удосконалення лікування та профілактика прогресування неалкогольної жирової хвороби печінки на тлі метаболічних порушень. Сучасна гастроентерологія. 2022;5-6:17-73. http://doi.org/10.30978/MG-2022-5-17.

Fadeenko GD, Gridnyev OE, Kushnir IE, Chernova VM, Solomentseva TA, Nikiforova YaV, Kurinna OG. The improvement of treatment and prevention of non-alcoholic fatty liver disease progression against the background of metabolic disorders. Modern Gastroenterology (Ukraine). 2022;5-6:17-73. http://doi.org/10.30978/MG-2022-5-з17. Ukrainian.

Книжка

Яковлева ОО, Півторак КВ. Клінічна фармакологія лікарських засобів для лікування захворювань органів травлення. Вінниця: Нова книга; 2014. 288 с.

Yakovleva OO, Pivtorak KV. Klinichna farmakolohiia likarskykh zasobiv dlia likuvannia zakhvoriuvan orhaniv travlennia. Vinnytsia: Nova knyha; 2014. 288 p. Ukrainian.

Ліцензійні умови використання наукової статті в «Українському терапевтичному журналі»

Назва статті _____

_____

Автори статті _____

_____

_____

_____

_____

_____

Ми, автори статті, підтверджуємо, що ознайомлені з поданим рукописом і схвалили його. Ми гарантуємо, що стаття є оригінальною роботою авторів. Ми гарантуємо, що стаття не була опублікована та не розглядається для публікації в інших виданнях. Від імені всіх авторів відповідальний автор _____ несе повну відповідальність за подання.

Ми підтверджуємо той факт, що всі автори, перераховані на титульній сторінці, зробили значний внесок у роботу, прочитали рукопис, підтверджують дійсність і легітимність даних та їх інтерпретацію, а також погоджуються на подання статті до «Українського терапевтичного журналу».

Усі автори погоджуються, що список авторів є правильним у своєму змісті та порядку.

Усі автори погоджуються з рішенням головного редактора про прийняття або відхилення рукопису до публікації, а у разі виявлення будь-якого порушення етичних принципів видання в «Українському терапевтичному журналі» відкликання рукопису є остаточним.

Ми, автори, Ліцензіари, гарантуємо, що володіємо виключними авторськими правами на статтю і надаємо Ліцензіату, видавцю «Українського терапевтичного журналу» ПП «ІНПОЛ ЛТМ», безоплатно невиключну ліцензію на її оприлюднення та використання:

- на первинне опублікування статті в журналі на умовах ліцензії CC BY-ND 4.0;
- на адаптацію статті згідно з редакційними вимогами;
- на перевірку тексту рукопису на плагіат;
- на використання метаданих статті шляхом оброблення і систематизації, доведення до загального відома;
- на розміщення статті в мережі Інтернет на сайті журналу та на спеціалізованих сайтах медичної інформації;
- на внесення до пошукових систем і наукометричних баз;
- на переклад статті іншими мовами;
- на розповсюдження статті необмеженим накладом у будь-яких форматах на різних носіях інформації, зокрема з комерційною метою;
- на передачу, зберігання та опрацювання персональних даних без обмеження строку відповідно до Закону України «Про захист персональних даних».

Автори (Ліцензіари):

_____ _____

_____ _____

_____ _____

(прізвища та підписи)

Дата _____