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

№ 3 // 2024

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

УКРАЇНСЬКИЙ ТЕРАПЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

ЗАСНОВАНИЙ У 1998 РОЦІ

Рецензоване науково-практичне спеціалізоване медичне видання

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

Цукровий діабет 3 типу

Ліпопротеїнова гломерулопатія

Органозахисна роль альтернативної ренін-ангіотензинової системи та перспективи терапевтичного лікування

UKRAINIAN THERAPEUTICAL JOURNAL
FOUNDED IN 1998

УТЖ
UTJ

ВІТ-А-ПОЛ
видавнича група

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

№ 3 // 2024

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 медичне видання

Журнал включено до Переліку наукових фахових видань України
Категорія «А». Медичні спеціальності — 222
Наказ Міністерства освіти і науки України
№ 1415 від 02.10.2024 р. Додаток 9

Журнал зареєстровано в міжнародних наукометричних системах та спеціалізованих каталогах Scopus, 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: «Українiка наукова», «Наукова періодика України»

Матеріали публікуються в УРЖ «Джерело»

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

ПП «ІНПОЛ ЛТМ»
Київ // 2024

УКРАЇНСЬКИЙ ТЕРАПЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

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

Державна реєстрація
Реєстр суб'єктів у сфері медіа
Ідентифікатор медіа R30-03976
Рішення Національної ради України
з питань телебачення і радіомовлення
№1241 від 11.04.2024 р.

Рекомендовано Вченою радою Національного інституту терапії імені Л. Т. Малої НАМН України
Протокол №10 від 17.09.2024 р.

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

Періодичність
4 рази на рік

Комп'ютерна верстка
В. Мамчич

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 07.10.2024 р.
Ум. друк. арк. 10,7. Формат 60×84/8
Папір офсет., безкислотний ♾
Друк офсет. Замовлення №3-24Т. **Тираж** 500 прим.

Адреса редакції та видавця
03179, м. Київ, вул. Академіка Єфремова, 19а, оф. 3
Телефони: (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

DOI http://doi.org/10.30978/UTJ2024-3-5
УДК 616.61:616.379-008.64-092:575.174.015.3

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

Особливості порушень прооксидантно-антиоксидантного балансу у хворих із діабетичною нефропатією — носіїв різних генотипів поліморфізму G894T гена eNOS

А. О. Несен,
П. С. Семенових,
К. О. Савічева,
В. Ю. Гальчінська,
В. Л. Шкапо

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

Мета — визначити стан прооксидантно-антиоксидантного балансу у хворих на цукровий діабет 2 типу з нефропатією-носіїв різних генотипів поліморфізму G894T (rs 1799983) гена *eNOS*.

Матеріали та методи. Обстежено 126 хворих із діабетичною нефропатією (ДН). Контрольну групу утворено із 20 здорових осіб. Залежно від поліморфного варіанта rs 1799983 гена *eNOS* хворих на цукровий діабет (ЦД) 2 типу розділили на дві групи: I група — носії генотипу G/G поліморфізму G894T (rs 1799983) гена *eNOS* (n = 80); II група — носії генотипів G/T і T/T (n = 46).

Результати. Розподіл генотипів поліморфізму rs 1799983 гена *eNOS* відповідав рівновазі Харді — Вайнберга. Аналіз даних виявив статистично значущу різницю за частотою генотипів і алелей досліджуваного поліморфізму в групі хворих на ДН порівняно з контрольною групою, що відповідає домінантній моделі успадкування (відношення шансів 0,31 (95 % довірчий інтервал 0,09—0,99), p = 0,045). Установлено статистично значущі відмінності за частотою генотипів і алелей досліджуваного поліморфізму залежно від статі в групі хворих на ЦД 2 типу з ДН: жінки мали значно нижчий ризик генотипу G/T, ніж чоловіки. При дослідженні тотальної антиоксидантної активності виявлено статистично значущо менші значення у хворих із генотипом G/G поліморфізму rs 1799983 гена *eNOS* порівняно з носіями алеля T (генотипи G/T + T/T). У хворих на ДН-носіїв різних генотипів поліморфізму rs 1799983 гена *eNOS* рівень тотальних гідропероксидів суттєво не відрізнявся. Хворі на ЦД 2 типу із ДН гомозиготні та гетерозиготні носії алеля T поліморфізму rs 1799983 гена *eNOS* мали статистично значуще підвищення прооксидантно-антиоксидантного балансу.

Висновки. У хворих на ДН розподіл генотипів поліморфізму G894T (rs 1799983) гена *eNOS* відповідав рівновазі Харді — Вайнберга в усіх досліджених групах та суттєво не відрізнявся від такого в європейських популяціях. У чоловіків ризик наявності генотипу G/T поліморфізму G894T (rs 1799983) гена *eNOS* утричі більший, ніж у жінок (за домінантною моделлю успадкування відношення шансів 0,41 (95 % довірчий інтервал 0,20—0,83), p = 0,013). У носіїв генотипів G/T і T/T зареєстрували статистично значуще підвищення прооксидантно-антиоксидантного балансу на тлі зменшення тотальної антиоксидантної активності порівняно з носіями генотипу G/G (p < 0,05).

Ключові слова:
цукровий діабет 2 типу, діабетична нефропатія, ендотеліальна синтаза оксиду азоту, ген eNOS.

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ
CORRESPONDING AUTHOR

Несен Андрій Олексійович
д. мед. н., зав. відділу профілактики та лікування хвороб нирок при коморбідних станах
E-mail: nesen.andr@gmail.com
http://orcid.org/0000-0002-0834-0216

Отримано • *Received*
01/06/2024
Прийнято до друку • *Accepted*
13/07/2024

Проблема боротьби з цукровим діабетом (ЦД) є актуальною для сучасної медицини у зв'язку зі стрімким зростанням захворюваності в усьому світі. Нині ЦД — одне з найпоширеніших неінфекційних захворювань людини після серцево-судинної та онкологічної патології, що призводить до інвалідності та летального наслідку. За даними Всесвітньої

організації охорони здоров'я, поширеність діабету серед дорослого населення світу за останні 10 років зросла з 4,7 до 8,5 %. До 2040 р. прогнозують збільшення кількості таких хворих до 642 млн осіб. Кожні 13—15 років кількість осіб, які страждають на ЦД, подвоюється [13].

Найбільша небезпека ЦД пов'язана з ускладненнями, що розвиваються через його руйнівний вплив на дрібні судини. За даними різних авторів, діабетична нефропатія (ДН) розвивається у 20—40 % пацієнтів із ЦД [3]. Хронічна ниркова патологія, а саме ДН, призводить до зниження коронарної функції, розвитку гіпертрофії міокарда лівого шлуночка та підвищення ризику серйозних кардіоваскулярних подій унаслідок впливу різних гемодинамічних чинників [29, 37]. Оксидантний стрес (ОС), який призводить до патологічних змін у тканинах і органах людини, відіграє важливу роль у формуванні та прогресуванні макросудинних й мікросудинних ускладнень при ЦД 2 типу [5, 31].

Зміна толерантності до глюкози, гіперінсулінемія, глюкозотоксичність, підсилення автоокиснення глюкози та прискорене глікозування білків спричиняють низку розладів, що зумовлюють розвиток ОС із порушенням функції ендотелію [11]. Порушення балансу між прооксидантами та системою антиоксидантного захисту супроводжується підсиленням процесів пероксидації ліпідів та змінами якісних характеристик ліпопротеїнів, залучених у розвиток атеросклерозу. Наслідком цих процесів є ендотеліальна дисфункція, специфічні зміни судин і розвиток діабетичних ангіопатій, зокрема ДН [34, 35]. Останню відносять до мультифакторних патологічних станів із численними ланками патогенезу [7, 24]. Серед генетичних поліморфізмів, пов'язаних із розвитком як ниркової, так і серцево-судинної патології, виділяють гени, які регулюють ліпідний обмін, реологічні властивості крові, запальні реакції, антиоксидантну систему, ренін-ангіотензин-альдостеронову систему тощо [25].

Установлення асоціації поліморфізму гена із захворюванням та оцінка індивідуального генетичного ризику мають важливе значення для розробки диференційованого підходу до профілактики й лікування зазначеної патології та її ускладнень залежно від спадкової схильності пацієнта. Тому одним із найбільш прогресивних підходів є розробка стратегії ранньої діагностики, прогнозування та превентивної терапії хвороби з використанням генетичних маркерів.

Сучасні дослідження з виявлення генетичної детермінованості багатофакторних захворювань, таких як ДН, ґрунтуються на визначенні поліморфних варіантів генів, білкові продукти експресії яких потенційно беруть участь у патогенезі досліджуваного захворювання. Одним із таких продуктів є оксид азоту (NO), який відіграє важливу роль у регуляції функціонального стану ендотелію та судинного тонусу, зокрема у хворих на ЦД [10, 20, 36].

Після відкриття гена ендотеліальної синтази NO (eNOS) триває пошук асоціацій варіантів його поліморфізму у хворих на ЦД 2 типу з нирковою та судинною патологією. Доведено, що модифікація поліморфізму гена *eNOS3* пов'язана з ОС [16]. Вивчено та доведено роль поліморфізму гена *eNOS3* (Glu298 Asp) у розвитку ендотелій-залежних судинних ускладнень [15]. Поліморфізм G894T (Glu298Asp, rs 1799983) гена *eNOS* зумовлює заміну в 894 позиції в екзоні 7 гуаніну на тимін, що спричиняє заміну в 298 позиції ферменту NO-синтази глутаміну на аспарагін і, відповідно, зниження базальної продукції NO [19] унаслідок порушення шляху L-аргінін/NO [12] та може відігравати певну роль у розвитку ДН [40]. Результати досліджень, пов'язані з впливом поліморфізму гена *eNOS* G894T на схильність до ДН та її прогресування, є суперечливими, що може пояснюватися відмінностями за розміром вибірки, етнічною приналежністю та критеріями залучення [2, 8, 22, 23, 28, 39].

Мета дослідження — визначити стан прооксидантно-антиоксидантного балансу у хворих на цукровий діабет 2 типу з нефропатією-носіїв різних генотипів поліморфізму G894T (rs 1799983) гена *eNOS*.

Матеріали та методи

Дослідження проведено у відділі профілактики та лікування хвороб нирок при коморбідних станах на базі клінічного відділення гіпертензій і захворювань нирок ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України», біохімічні та імуноферментні дослідження — у лабораторії імунно-біохімічних та молекулярно-генетичних досліджень.

Дослідження виконані з дотриманням міжнародних стандартів щодо участі обстежених, етичної складової виконання досліджень та взяття біоматеріалу. Хворі, які взяли участь у дослідженні, підписали інформовану згоду на участь у ньому. Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964—2013), ICH GCP (1996), директиви ЄЕС № 609 від 24.11.1986 р., наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р.

Обстежено 126 хворих на ДН, що перебували на лікуванні в клініці ДУ «Національний

інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України». Контрольну групу утворено із 20 здорових осіб.

Діагноз «хронічна хвороба нирок» установлювався згідно з класифікацією, прийнятою на VI Національному з'їзді нефрологів України 15.09.21 р. [1] та рекомендаціями Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) 2022 р. [17]. Для визначення стадії захворювання розраховували швидкість клубочкової фільтрації за формулою CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). Формула враховує рівень креатиніну в сироватці крові, расу, стать та вік обстеженого.

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

План обстеження передбачав: вивчення антропометричних показників, лабораторні дослідження (клінічні аналізи крові та сечі), визначення функціонального стану нирок шляхом розрахунку швидкості клубочкової фільтрації за формулою CKD-EPI [31], альбумінурії, параметрів вуглеводного обміну та ліпідного спектра крові, електрокардіографію, ехокардіографію.

Для проведення біохімічних досліджень брали венозну кров вранці натще, відокремлювали сироватку центрифугуванням, зразки сироватки заморожували за температури –80 °С.

Прооксидантно-антиоксидантний баланс (ПАБ) сироватки крові розраховували як співвідношення вмісту тотальних гідропероксидів (ТГП) у крові й тотальної антиоксидантної активності (ТАА) [29]. Вміст ТГП визначали колориметричним методом у реакції з пероксидазою хрону з використанням як хромогенного субстрату 3,3′,5,5′-тетраметилбензидіну дигідрохлориду. Діапазон вимірювання — 5,0—1000,0 мкмоль/л, чутливість — 5,0 мкмоль/л. Рівень ТАА — колориметричним методом за реакцією з персульфатом амонію з використанням 3,3′,5,5′-тетраметилбензидіну дигідрохлориду як хромогенного субстрату. Діапазон вимірювання — 10,0—700,0 мкмоль тролокс-еквівалент, чутливість — 10,0 мкмоль тролокс-еквівалент. Вимірювання оптичної щільності проводили на напівавтоматичному імуноферментному аналізаторі «Immunochem-2100» (США).

Забір крові для молекулярно-генетичних досліджень здійснювали з ліктьової вени з мінімальною перетяжкою джгутом у вакутайнери Vacutest з K3EDTA.

Дезоксирибонуклеїнові кислоти (ДНК) виділяли з крові стандартним методом із використанням набору реагентів NeoPrep50 («Неоген», Україна) згідно з інструкцією виробника. Генотипування поліморфізму rs1799983 гена *eNOS* проводили за технологією TaqMan (алель-специфічна полімеразна ланцюгова реакція з детекцією результату в режимі реального часу) із застосуванням набору Taq-Man Fast Universal PCR Master Mix і TaqMan SNP Assay (Applied Biosystems, США). Ампліфікацію проводили за допомогою системи детекції продуктів полімеразної ланцюгової реакції в режимі реального часу CFX96 Touch (BioRad, США). Для алельної дискримінації використовували програмне забезпечення CFX Manager Software (США).

Статистичний аналіз генетичних асоціацій проводили з використанням програми SNP Stats [30]. Для порівняння виявлених і очікуваних частот генотипів розраховували рівновагу Харді-Вайнберга за критерієм χ^2 з одним ступенем свободи. Для оцінки ризику, пов'язаного з певним алелем або генотипом, розраховували відношення шансів (ВШ) і 95 % довірчий інтервал (ДІ). Розрахунок ВШ проводили відповідно до п'яти відомих моделей успадкування (кодомінантна, домінантна, рецесивна, наддомінантна і лог-адитивна). Найімовірнішу модель обирали за інформаційним критерієм Акаіке (AIC). Модель із найменшим значенням AIC вважали найбільш імовірною.

Статистичну обробку проводили з використанням пакетів програм IBM SPSS Statistics 23.0. Перевірку нормальності розподілу показників здійснювали за допомогою тесту Шапіро — Уїлка. Різницю між групами в сукупностях із нормальним розподілом визначали за допомогою критерію Стьюдента, у групах, які не відповідали нормальному розподілу, кількісні показники в незв'язаних вибірках порівнювали за допомогою непараметричного критерію Манна — Уїтні. Дані наведено як середню арифметичну величину та її стандартне відхилення (M ± SD) за нормального розподілу даних або як медіану (Me) і міжквантильний діапазон (Q25-Q75) за розподілу, відмінного від нормального. Різницю між значеннями вважали статистично значущою за рівня критерію значущості (p) < 0,05.

Результати та обговорення

Аналіз параметрів ОС показав, що розвиток нефропатії у пацієнтів із ЦД 2 типу супроводжується статистично значущим зниженням ТАА на тлі зростання вмісту ТГП у крові. Крім того, при ДН має місце значне порушення ПАБ порівняно зі здоровими особами (табл. 1).

Таблиця 1. Показники ПАБ прооксидантно-антиоксидантного балансу крові у хворих на цукровий діабет 2 типу з діабетичною нефропатією (Me [Q1—Q3])

Показник	ДН (n = 126)	Контрольна група (n = 20)	p
ТАА, мкмоль тролокс-еквівалент	370,6 (211,1—424,2)	670,4 (520,6—784,8)	< 0,01
ТГП, мкмоль/л	132,9 (96,5—147,6)	98,4 (72,2—110,8)	< 0,05
ПАБ, ум. од.	0,35 (0,45—0,34)	0,15 (0,11—0,16)	< 0,01

Як зазначено вище, окисно-відновний потенціал визначається як співвідношення між прооксидантними й антиоксидантними агентами. У патологічних умовах цей стан може змінюватися. На тлі гіперглікемії активуються численні патогенетичні шляхи утворення активних форм кисню, прискорюється розвиток судинного запалення та ендотеліальної дисфункції, що призводить до стрімкого виснаження компенсаторних механізмів антиоксидантного захисту й активації оксидантних процесів.

Проаналізовано розподіл генотипів і алелей поліморфізму rs 1799983 гена *eNOS*. Статистично значущість різниці за розподілом генотипів і алелей поліморфізму G894T гена *eNOS* між групами хворих та контрольною групою оцінювали за критерієм χ^2 з використанням мультиплікативної, загальної та адитивної (тест Кохрана — Армітаджа) моделей.

Як показали результати молекулярно-генетичного дослідження, розподіл генотипів поліморфізму rs 1799983 (G894T, Glu298Asp) гена *eNOS* відповідав рівновазі Харді — Вайнберга в усіх досліджених групах (хворі на ДН — p = 0,78, контрольна група — p = 0,15, загальна вибірка — p = 1,0).

Розподіл генотипів поліморфізму rs1799983 гена *eNOS* в обстежених групах хворих на ДН збігався з таким у базі даних 1000 Genomes Project Phase 3 [14]: мажорний генотип G/G — у 69,4 % пацієнтів (за результатами нашого дослідження — у 66,4 %), G/T — у 25,0 % (у 30,0 %), мінорний генотип T/T — у 4,6 % (у 3,5 %).

Аналіз даних за допомогою онлайн-програми SNPStats продемонстрував статистично значущу різницю за частотою генотипів і алелей досліджуваного поліморфізму в групі хворих на ДН порівняно з контрольною групою, що відповідає домінантній моделі успадкування (ВШ 0,31 (95 % ДІ 0,09—0,99), p = 0,045).

У групі хворих на ЦД 2 типу з ДН частота генотипів G/T або T/T гена *eNOS* була втричі більшою, ніж у групі контролю, що доводить вплив Т-алеля на розвиток захворювання.

З огляду на особливості в регуляції метаболічних процесів залежно від статі проведено дослідження розподілу частот алельних варіантів і генотипів поліморфізму rs 1799983 гена *eNOS* у хворих на ЦД 2 типу в чоловіків та жінок (табл. 2, 3).

Аналіз даних за допомогою онлайн програми SNPStats виявив статистично значущі розбіжності за частотою генотипів і алелей досліджуваного поліморфізму в групі хворих на ЦД 2 типу з ДН: жінки мали значно нижчий ризик генотипу G/T поліморфізму rs 1799983 гена *eNOS* за кодомінантною моделлю успадкування, генотипів G/T і T/T — за домінантною моделлю, генотипу G/T — за наддомінантною і лог-адитивною моделлю (див. табл. 3).

З огляду на отримані результати, проаналізовано ризик наявності потенційно несприятливих генотипів G/T і T/T у хворих на ДН різної статі (табл. 4). Установлено, що чоловіча стать утричі підвищує ризик носійства генотипу G/T поліморфізму rs 1799983 гена *eNOS*.

Для кращого розуміння механізмів асоціації поліморфізму rs 1799983 гена *eNOS* з основними показниками ПАБ, а також із розвитком та прогресуванням ДН хворих розподілили на групи згідно з домінантною моделлю успадкування:

- I група — носії генотипу G/G поліморфізму G894T (rs 1799983) гена *eNOS* (n = 80);
- II група — носії генотипів G/T і T/T поліморфізму G894T (rs 1799983) гена *eNOS* (n = 46).

Проаналізовано основні параметри ПАБ у пацієнтів із ДН у зазначених групах (табл. 5).

При дослідженні ТАА виявлено статистично значущо менші значення цього параметра у хворих

Таблиця 2. Розподіл алелей поліморфізму гена eNOS залежно від статі, %

Стать	Генотип			Алель	
	G/G	G/T	T/T	G	T
Чоловіки (n = 56)	53,6	42,9	3,5	75,0	25,0
Жінки (n = 90)	74,4	22,2	3,4	86,0	14,0
Загальна вибірка	66,4	30,2	3,4	82,0	18,0

Таблиця 3. Поліморфізм гена eNOS залежно від статі

Модель успадкування	Генотип	Чоловіки (n = 56)	Жінки (n = 90)	ВШ (95 % ДІ)	p	ІКА	БІК
Кодомінантна	G/G	30 (53,6 %)	67 (74,4 %)	1	0,039	195,2	207,1
	G/T	24 (42,9 %)	20 (22,2 %)	0,38 (0,18—0,81)			
	T/T	2 (3,6 %)	3 (3,3 %)	0,67(0,11—4,21)			
Домінантна	G/G	30 (53,6 %)	67 (74,4 %)	1	0,013	193,5	202,5
	G/T-T/T	26 (46,4 %)	23 (25,6 %)	0,41 (0,20—0,83)			
Рецесивна	G/G-G/T	54 (96,4 %)	87 (96,7 %)	1	0,92	199,7	208,6
	T/T	2 (3,6 %)	3 (3,3 %)	0,91 (0,15—5,64)			
Наддомінантна	G/G-T/T	32 (57,1 %)	70 (77,8 %)	1	0,012	193,4	202,3
	G/T	24 (42,9 %)	20 (22,2 %)	0,39 (0,19—0,82)			
Лог-адитивна	–	–	–	0,51 (0,28—0,95)	0,031	195,0	204,0

Примітка. ІКА — інформаційний критерій Акаіке; БІК — Байєсів інформаційний критерій.

Таблиця 4. Відношення шансів носійства різних генотипів гена eNOS в залежно від статі у хворих на діабетичну нефропатію

Поліморфізм	Чоловіки (n = 50)	Жінки (n = 76)	ВШ (95 %)
G/G	24	56	1
G/T	24	18	0,32 (0,15—0,70)*
T/T	2	2	0,43 (0,06—3,22)

Примітка. * Різниця статистично значуща (p < 0,05).

із генотипом G/G поліморфізму rs 1799983 гена *eNOS* порівняно з носіями алеля T (генотипи G/T + T/T) (див. табл. 5).

Для визначення прооксидантної активності крові пацієнтів із ЦД з ураженням нирок досліджували рівень ТГП. Установлено, що у носіїв різних генотипів поліморфізму rs 1799983 гена *eNOS* цей показник суттєво не відрізнявся (p > 0,05) (див. табл. 5).

У хворих на ЦД 2 типу гомозиготних і гетерозиготних носіїв алеля T зареєстровано статистично значуще підвищення ПАБ порівняно з носіями генотипу G/G гена *eNOS* (p < 0,05) (див. табл. 5).

Дані щодо зв'язку між поліморфізмом G894T гена *eNOS* та вмістом NO у сироватці крові суперечливі. Так, за результатами дослідження R. G. Dias та співавт. [6], генотип T/T поліморфізму G894T гена *eNOS* зумовлює збільшення протеолітичної активності ендотеліальних клітин, що призводить до зниження рівня функціональної eNOS та зменшення рівня NO. A. E. Atay та співавт. [4] продемонстрували, що в пацієнтів-носіїв T-алеля концентрація NO нижча, ніж в осіб, які мають гомозиготний домінантний генотип G/G. За даними M. N. Sakar та співавт. [27], особи з T/T-генотипом rs 1799983 гена *eNOS* мають статистично нижчий рівень NO порівняно з особами з генотипами G/G або G/T (p < 0,05). Це підтверджується асоціацією мутантного алеля T з ендотеліальною дисфункцією [21]. X. L. Wang і співавт. показали зниження активності ферменту eNOS до 80 % за наявності генотипу T/T поліморфізму G894T гена *eNOS* [38], що може бути результатом підвищеної сприйнятливості до розщеплення білка eNOS у носіїв алеля T [32]. У хворих на ЦД також продемонстровано значно нижчий рівень сироваткового NO [2].

Однак, деякі дослідники, наприклад A. M. Mackawy та співавт., отримали протилежні результати. Вони встановили, що алель T поліморфізму G894T гена *eNOS* асоційована з підвищеним вмістом нітратів у плазмі крові [18]. Інші автори не виявили жодного функціонального ефекту цього однонуклеотидного поліморфізму [9, 26].

Таким чином, подальші дослідження асоціації показників антиоксидантного балансу у хворих із діабетичним ураженням нирок є актуальними та необхідними, особливо в контексті динаміки під впливом комплексної фармакологічної терапії.

Таблиця 5. Показники прооксидантно-антиоксидантного балансу крові у хворих на цукровий діабет 2 типу з діабетичною нефропатією залежно від генотипу (Me [Q1—Q3])

Показник	G/G (n = 80)	G/T+T/T (n = 46)	p
ТАА, мкмоль тролокс-еквівалент	405,26 [305,05—473,69]	363,02 [304,87—459,26]	< 0,05
ТГП, мкмоль/л	105,93 [96,19—126,29]	102,89 [93,41—126,90]	> 0,05
ПАБ, ум. од.	0,23 [0,20—0,36]	0,29 [0,24—0,37]	< 0,05

Висновки

У хворих на ДН розподіл генотипів поліморфізму G894T (rs1799983) гена *eNOS* відповідає рівновазі Харді-Вайнберга в усіх досліджених групах та суттєво не відрізняється від такого в європейських популяціях.

У чоловіків ризик наявності генотипу G/T поліморфізму G894T (rs1799983) гена *eNOS* утричі більший, ніж у жінок (за домінантною моделлю успадкування ВШ 0,41 (95% ДІ 0,20—0,83), p = 0,013).

У носіїв генотипів G/T і T/T поліморфізму rs1799983 гена *eNOS* спостерігається статистично значуще підвищення ПАБ на тлі зменшення ТАА, порівняно з носіями генотипу G/G (p < 0,05).

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження — А. О. Н.; збір матеріалу — В. Ю. Г.; опрацювання матеріалу — П. С. С.; статистична обробка даних — К. О. С.; написання тексту — К. О. С., В. Л. Ш.

Список літератури

1. Українська асоціація нефрологів і фахівців з трансплантації нирки. Класифікація хвороб сечової системи. http://inephrology.kiev.ua/wpcontent/uploads.
2. Ahluwalia TS, Ahuja M, Rai TS, Kohli HS, Sud K, Bhansali A, Khullar M. Endothelial nitric oxide synthase gene haplotypes and diabetic nephropathy among Asian Indians. Mol Cell Biochem. 2008 Jul;314(1-2):9-17. doi: 10.1007/s11010-008-9759-8. Epub 2008 Apr 10. PMID: 18401556.
3. Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR. Diabetic Kidney Disease: Challenges, Progress, and Possibilities. Clin J Am Soc Nephrol. 2017 Dec 7;12(12):2032-2045. doi: 10.2215/CJN.11491116. Epub 2017 May 18. PMID: 28522654; PMCID: PMC5718284.
4. Brunner F, Andrew P, Wölkart G, Zechner R, Mayer B. Myocardial contractile function and heart rate in mice with myocyte-specific overexpression of endothelial nitric oxide synthase. Circulation. 2001 Dec 18;104(25):3097-102. doi: 10.1161/hc5001.101966.
5. Davì G, Falco A, Patrono C. Lipid peroxidation in diabetes mellitus. Antioxid Redox Signal. 2005 Jan-Feb;7(1-2):256-68. doi: 10.1089/ars.2005.7.256. PMID: 15650413.
6. Dias RG, Gowdak MM, Pereira AC. Genetics and cardiovascular system: influence of human genetic variants on vascular function. Genes Nutr. 2011 Feb;6(1):55-62. doi: 10.1007/s12263-010-0193-7. Epub 2010 Nov 3. PMID: 21437030; PMCID: PMC3040801.
7. Donate-Correa J, Luis-Rodríguez D, Martín-Núñez E, Tagua VG, Hernández-Carballo C, Ferri C, Rodríguez-Rodríguez AE, Mora-Fernández C, Navarro-González JF. Inflammatory Targets in Diabetic Nephropathy. J Clin Med. 2020 Feb 7;9(2):458. doi: 10.3390/jcm9020458. PMID: 32046074; PMCID: PMC7074396.
8. Ezzidi I, Mtiraoui N, Mohamed MB, Mahjoub T, Kacem M, Almawi WY. Association of endothelial nitric oxide synthase Glu-298Asp, 4b/a, and -786T > C gene variants with diabetic nephropathy. J Diabetes Complications. 2008 Sep-Oct;22(5):331-8. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2007.11.011. Epub 2008 Apr 16.
9. Fairchild TA, Fulton D, Fontana JT, Gratton JP, McCabe TJ, Sessa WC. Acidic hydrolysis as a mechanism for the cleavage of the Glu(298)- > Asp variant of human endothelial nitric-oxide synthase. J Biol Chem. 2001 Jul 13;276(28):26674-9. doi: 10.1074/jbc.M103647200. Epub 2001 Apr 30. PMID: 11331296.
10. Förstermann U, Münzel T. Endothelial nitric oxide synthase in vascular disease: from marvel to menace. Circulation. 2006 Apr 4;113(13):1708-14. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.602532.
11. Giacco F, Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. Circ Res. 2010 Oct 29;107(9):1058-70. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.110.223545. PMID: 21030723; PMCID: PMC2996922.
12. Hermans MP, Ahn SA, Rousseau MF. eNOS [Glu298Asp] polymorphism, erectile function and ocular pressure in type 2 diabetes. Eur J Clin Invest. 2012 Jul;42(7):729-37. doi: 10.1111/j.1365-2362.2011.02638.x. Epub 2012 Jan 7. PMID: 22224829.
13. IDF Diabetes Atlas 10th edition. Available at: https://diabetesatlas.org.
14. IGSR: The International Genome Sample Resource. Avaible at: http://www.internationalgenome.org .
15. Joshi MS, Wattanapitayakul S, Schanbacher BL, Bauer JA. Effects of human endothelial gene polymorphisms on cellular responses to hyperglycaemia: role of NOS3 (Glu298Asp) and ACE (I/D) polymorphisms. Diab Vasc Dis Res. 2011 Oct;8(4):276-83. doi: 10.1177/1479164111416679. Epub 2011 Aug 15.
16. Katakami N, Kaneto H, Matsuoka TA, et al. Accumulation of oxidative stress-related gene polymorphisms and the risk of coronary heart disease events in patients with type 2 diabetes-an 8-year prospective study. Atherosclerosis. 2014 Aug;235(2):408-14. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.05.936. Epub 2014 Jun 3.
17. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. Kidney Int. 2022 Nov;102(5S):S1-S127. doi: 10.1016/j.kint.2022.06.008.
18. Mackawy AM, Khan AA, Badawy Mel-S. Association of the endothelial nitric oxide synthase gene G894T polymorphism with the risk of diabetic nephropathy in Qassim region, Saudi Arabia-A pilot study. Meta Gene. 2014 May 21;2:392-402. doi: 10.1016/j.mgene.2014.04.009. PMID: 25606424; PMCID: PMC4287856.
19. Mahmoodi K, Nasehi L, Karami E, Soltanpour MS. Association of Nitric Oxide Levels and Endothelial Nitric Oxide Synthase G894T Polymorphism with Coronary Artery Disease in the Iranian Population. Vasc Specialist Int. 2016 Sep;32(3):105-112. doi: 10.5758/vsi.2016.32.3.105. Epub 2016 Sep 30. PMID: 27699157.
20. Banerjee M, Vats P. Reactive metabolites and antioxidant gene polymorphisms in Type 2 diabetes mellitus. Redox Biol. 2014;2:170-7. doi: 10.1016/j.redox.2013.12.001. Epub 2013 Dec 11. PMID: 25460725; PMCID: PMC4297945.
21. Naber CK, Baumgart D, Altmann C, Siffert W, Erbel R, Heusch G. eNOS 894T allele and coronary blood flow at rest and during adenosine-induced hyperemia. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2001 Nov;281(5):H1908-12. doi: 10.1152/ajpheart.2001.281.5.H1908. PMID: 11668050.
22. Nagase S, Suzuki H, Wang Y, Kikuchi S, Hirayama A, Ueda A, Takada K, Oteki T, Obara M, Aoyagi K, Koyama A. Association of ecNOS gene polymorphisms with end stage renal diseases. Mol Cell Biochem. 2003 Feb;244(1-2):113-8. PMID: 12701818.
23. Noiri E, Satoh H, Taguchi J, Brodsky SV, Nakao A, Ogawa Y, Nishijima S, Yokomizo T, Tokunaga K, Fujita T. Association of eNOS Glu298Asp polymorphism with end-stage renal disease. Hypertension. 2002 Oct;40(4):535-40. doi: 10.1161/01.hyp.0000033974.57407.82. PMID: 12364359.
24. Panchapakesan U, Pollock C. Organ protection beyond glycaemic control with SGLT2 inhibitors. Nat Rev Nephrol. 2021 Apr;17(4):223-224. doi: 10.1038/s41581-020-00373-4.
25. Reilly DF, Breyer MD. The Use of Genomics to Drive Kidney Disease Drug Discovery and Development. Clin J Am Soc Nephrol. 2020 Sep 7;15(9):1342-1351. doi: 10.2215/CJN.11070919. Epub 2020 Mar 19. PMID: 32193173; PMCID: PMC7480559.
26. Ritt M, Ott C, Delles C, Schneider MP, Schmieder RE. Impact of the endothelial nitric oxide synthase gene G894T polymorphism on renal endothelial function in patients with type 2 diabetes. Pharmacogenet Genomics. 2008 Aug;18(8):699-707. doi: 10.1097/FPC.0b013e32830500b1. PMID: 18622262.
27. Sakar MN, Atay AE, Demir S, Bakir VL, Demir B, Balsak D, Akay E, Ulusoy AI, Verit FF. Association of endothelial nitric oxide synthase gene G894T polymorphism and serum nitric oxide levels in patients with preeclampsia and gestational hypertension. J Matern Fetal Neonatal Med. 2015 Nov;28(16):1907-11. doi: 10.3109/14767058.2014.971748. Epub 2014 Oct 20.

28. Shin Shin Y, Baek SH, Chang KY, et al. Relations between eNOS Glu298Asp polymorphism and progression of diabetic nephropathy. Diabetes Res Clin Pract. 2004 Sep;65(3):257-65. doi: 10.1016/j.diabres.2004.01.010. PMID: 15331206.
29. Smirnov AV, Sedov VM, Lhaahuu Od-Erdene, et al. Reduction of the glomerular filtration rate as an independ risk factor of the cardio-vascular disease. 2010;(2):76-110.
30. Solé X, Guinó E, Valls J, Iniesta R, Moreno V. SNPStats: a web tool for the analysis of association studies. Bioinformatics. 2006 Aug 1;22(15):1928-9. doi: 10.1093/bioinformatics/btl268. Epub 2006 May 23. PMID: 16720584.
31. Tangvarasittichai S. Oxidative stress, insulin resistance, dyslipidemia and type 2 diabetes mellitus. World J Diabetes. 2015 Apr 15;6(3):456-80. doi: 10.4239/wjd.v6.i3.456. PMID: 25897356; PMCID: PMC4398902.
32. Tesauro M, Thompson WC, Rogliani P, Qi L, Chaudhary PP, Moss J. Intracellular processing of endothelial nitric oxide synthase isoforms associated with differences in severity of cardiopulmonary diseases: cleavage of proteins with aspartate vs. glutamate at position 298. Proc Natl Acad Sci U S A. 2000 Mar 14;97(6):2832-5. doi: 10.1073/pnas.97.6.2832. PMID: 10717002.
33. Thaha M, Pranawa, Yogiantoro M, Sutjipto, Sunarjo, Tanimoto M, Gohda T, Tomino Y. Association of endothelial nitric oxide synthase Glu298Asp polymorphism with end-stage renal disease. Clin Nephrol. 2008 Aug;70(2):144-54. doi: 10.5414/cnp70144.
34. Topchii II, Bondar TN, Lesovaja AV, et al. Lipid peroxidation and nitric oxide metabolism at patients with chronic kidney disease in the dynamics of treatment. Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis. 2012;1:3-8. doi: https://doi.org/10.31450/01-10.
35. Topchii II. Oxidative stress. Increased content of asymmetric dimethylarginine and uncoupling of NO synthases as factors in the development of hypertension in chronic kidney disease. Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis. 2007;3:8-14.
36. Vasudevan D, Bovee RC, Thomas DD. Nitric oxide, the new architect of epigenetic landscapes. Nitric Oxide. 2016 Sep 30;59:54-62. doi: 10.1016/j.niox.2016.08.002. Epub 2016 Aug 20.
37. Wang F, Ye P, Luo L, Xiao W, Wu H. Association of risk factors for cardiovascular disease and glomerular filtration rate: a community-based study of 4,925 adults in Beijing. Nephrol Dial Transplant. 2010 Dec;25(12):3924-31. doi: 10.1093/ndt/gfq327. Epub 2010 Jun 10.
38. Wang XL, Sim AS, Wang MX, Murrell GA, Trudinger B, Wang J. Genotype dependent and cigarette specific effects on endothelial nitric oxide synthase gene expression and enzyme activity. FEBS Lett. 2000 Apr 7;471(1):45-50. doi: 10.1016/s0014-5793(00)01356-9. PMID: 10760510.
39. Zanchi A, Moczulski DK, Hanna LS, Wantman M, Warram JH, Krolewski AS. Risk of advanced diabetic nephropathy in type 1 diabetes is associated with endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism. Kidney Int. 2000 Feb;57(2):405-13. doi: 10.1046/j.1523-1755.2000.00860.x. PMID: 10652017.
40. Zintzaras E, Papathanasiou AA, Stefanidis I. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms and diabetic nephropathy: a HuGE review and meta-analysis. Genet Med. 2009 Oct;11(10):695-706. doi: 10.1097/GIM.0b013e3181b2046b.

A. O. Nesen, P. S. Semenovykh, K. O. Savicheva, V. Y. Galchinska, V. L. Shkapo

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

Features of prooxidant/antioxidant balance disorders in patients with diabetic nephropathy — carriers of different genotypes of G894T polymorphism of eNOS gene

Objective — to determinate the state of prooxidant-antioxidant balance in patients with type 2 diabetes mellitus with nephropathy — carriers of different genotypes of G894T (rs 1799983) polymorphism of eNOS gene.

Materials and methods. 126 patients with diabetic nephropathy (DN) were examined. The control group included 20 healthy individuals. Patients with type 2 diabetes mellitus (DM) were divided into two groups depending on the eNOS rs 1799983 gene polymorphism: group I — patients with DN and G/G genotype eNOS G894T gene (n = 80); group II — patients with DN and G/T and T/T genotypes eNOS G894T gene (n = 46).

Results. The distribution of genotypes of the rs1799983 polymorphism of the eNOS gene corresponded to the Hardy-Weinberg equilibrium. Data analysis demonstrated a significant difference in the frequency of occurrence of genotypes and alleles of the studied polymorphism in the group of patients with DN compared with controls, which corresponds to the dominant model of inheritance (odds ratio 0.31 (95 % confidence interval 0.09—0.99), p = 0.045). There were significant gender differences in the frequency of genotypes and alleles of the studied polymorphism in the group of patients with type 2 DM with DN: women had a significantly lower risk of the G/T polymorphism genotype than men. The study of total antioxidant activity (TAA) revealed significantly lower values of this parameter in patients with G/G genotype of the rs1799983 polymorphism of the eNOS gene compared to carriers of the T allele (G/T+T/T genotypes). In diabetic patients with different genotypes of the rs1799983 polymorphism of the eNOS gene, the levels of total hydroperoxides (THP) did not differ significantly. Homozygous and heterozygous carriers of the T allele of the rs1799983 polymorphism of the eNOS gene had a significant increase in the prooxidant-antioxidant balance.

Conclusions. In patients with DN, the distribution of genotypes of the G894T polymorphism (rs 1799983) of the eNOS gene corresponds to the Hardy-Weinberg equilibrium in all studied groups and does not differ significantly from European populations. In men, the risk of having a heterozygous G/T genotype of the G894T (rs 1799983) polymorphism of the eNOS gene is 3 times higher than in women (according to the dominant model of inheritance, odds ratio 0.41 (95 % confidence interval 0.20—0.83), p = 0.013). In carriers of G/T and T/T genotypes, a significant increase in prooxidant-antioxidant balance was observed against the background of a decrease in total antioxidant activity, compared with carriers of G/G genotype (p < 0.05).

Keywords: type 2 diabetes mellitus, diabetic nephropathy, endothelial nitric oxide synthase, eNOS gene.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

Несен АО, Семенових ПС, Савічева КО, Гальчінська ВЮ, Шкапо ВЛ. Особливості порушень прооксидантно-антиоксидантного балансу у хворих із діабетичною нефропатією-носіїв різних генотипів поліморфізму G894T гена eNOS. Український терапевтичний журнал. 2024;3:5-11. http://doi.org/10.30978/UTJ2024-3-5.

Nesen AO, Semenovykh PS, Savicheva KO, Galchinska VY, Shkapo VL. Features of prooxidant/antioxidant balance disorders in patients with diabetic nephropathy — carriers of different genotypes of G894T polymorphism of eNOS gene. Ukrainian Therapeutic Journal. 2024;3:5-11. http://doi.org/10.30978/UTJ2024-3-5. Ukrainian.

DOI http://doi.org/10.30978/UTJ2024-3-12
УДК 616.12-008.331.1-085:616.379-008.64:615.252.349.7

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

Ефективність фіксованої комбінації емпагліфлозину та метформіну для зниження серцево-судинного ризику у хворих із неконтрольованою артеріальною гіпертензією та декомпенсованим цукровим діабетом 2 типу

С. М. Коваль,
Л. А. Рєзнік,
О. В. Мисниченко,
М. Ю. Пенькова

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

Мета — вивчити ефективність фіксованої комбінації емпагліфлозину та метформіну для зниження серцево-судинного ризику у хворих із неконтрольованою артеріальною гіпертензією (АГ) та декомпенсованим цукровим діабетом (ЦД) 2 типу.

Матеріали та методи. Обстежено 36 пацієнтів із неконтрольованою АГ та декомпенсованим ЦД 2 типу віком від 45 до 60 років. До залучення в дослідження всі хворі отримували стандартну антигіпертензивну (інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) або блокатор рецепторів ангіотензину II (БРАІІ) у поєднанні з блокатором кальцієвих каналів і тіазидоподібним діуретиком), цукрознижувальну (метформін) та гіполіпідемічну (аторвастатин) терапію. Однак цільових рівнів артеріального тиску (АТ), глікованого гемоглобіну (HbA1c) і ліпідів не досягнуто. Після первинного обстеження всім хворим призначено фіксовану комбінацію емпагліфлозину і метформіну в дозі 12,5 мг/1000 мг 1—2 рази на добу та продовжено антигіпертензивну та гіполіпідемічну терапію. Повторне обстеження проведено через 20 тиж. Статистичний аналіз отриманих даних проведено за допомогою стандартних методів із застосуванням пакетів прикладних програм Microsoft Excel 7,0 та SPSS 19.0.

Результати. Переведення хворих із неефективної цукрознижувальної терапії на фіксовану комбінацію емпагліфлозину й метформіну на тлі стандартної антигіпертензивної та гіполіпідемічної терапії дало змогу досягти цільового рівня HbA1c у крові у 69 % хворих, АТ — у 64 %. Частота досягнення цільових рівнів АТ у підгрупі хворих, які отримували БРАІІ, була статистично значущо вища, ніж у підгрупі хворих, які отримували іАПФ. Проведення зазначеної терапії сприяло статистично значущому зменшенню маси тіла, досягненню цільових рівнів холестерину ліпопротеїнів низької густини і холестерину не-ліпопротеїнів високої густини в крові більше ніж у третини хворих та зниженню виразності альбумінурії в частини хворих. Апробована терапія в цілому знижувала серцево-судинний ризик і не викликала побічних ефектів, які могли призвести до припинення лікування.

Висновки. Фіксована комбінація емпагліфлозину й метформіну на тлі стандартної антигіпертензивної та гіполіпідемічної терапії у пацієнтів із неконтрольованою АГ і декомпенсованим ЦД 2 типу сприяла досягненню у переважної більшості пацієнтів цільових рівнів HbA1c у крові й АТ, зниженню маси тіла, позитивним змінам показників ліпідного обміну і функції нирок та продемонструвала можливість суттєвого зменшення серцево-судинного ризику. Виявлено більше зниження АТ у разі поєднання фіксованої комбінації емпагліфлозину і метформіну з БРАІІ порівняно з іАПФ у цієї категорії хворих.

Ключові слова:
артеріальна гіпертензія, цукровий діабет 2 типу, емпагліфлозин, метформін, серцево-судинний ризик.

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ
CORRESPONDING AUTHOR

Коваль Сергій Миколайович
д. мед. н., проф., зав. відділу артеріальної гіпертензії та профілактики її ускладнень
E-mail: sergekovalmd@gmail.com
http://orcid.org/0000-0002-8699-2324

Отримано • *Received*
15/06/2024
Прийнято до друку • *Accepted*
09/07/2024

Артеріальна гіпертензія (АГ) і цукровий діабет (ЦД) 2 типу — це епідеміологічно та патогенетично тісно пов'язані захворювання, які належать до найпоширеніших неінфекційних хвороб у світі [27, 28]. За даними літератури, у дорослих популяціях ЦД 2 типу розвивається в 2,5 разу частіше серед хворих на АГ, ніж серед осіб з нормальним артеріальним тиском (АТ) [20]. Установлено, що перебіг як АГ, так і ЦД 2 типу, значно погіршується при поєднанні цих захворювань [20, 27, 28]. При коморбідному перебігу АГ і ЦД 2 типу, особливо в разі декомпенсації вуглеводного обміну, гіпертензія в більшості хворих набуває неконтрольованого та резистентного характеру, розвиваються виразні порушення ліпідного обміну, атеросклероз, ішемічна хвороба серця, серцева недостатність (СН) і ураження нирок [3, 20, 33]. У більшості хворих поєднання АГ і ЦД 2 типу спостерігається на тлі надлишкової маси тіла (НМТ) та абдомінального ожиріння (АО), що прискорює формування серцево-судинних уражень [27, 28].

Проблема АГ та ЦД 2 типу є актуальною для України. В умовах війни частота і тяжкість цих захворювань та їх поєднаного перебігу значно збільшилися [4, 6].

З огляду на прогностично несприятливий перебіг АГ і ЦД 2 типу триває пошук найефективніших підходів до лікування цих захворювань [3, 27, 28]. Одним із принципово нових напрямів лікування ЦД 2 типу, який виявився дуже перспективним також за поєднаного перебігу АГ і ЦД 2 типу, є застосування інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози-2 (іНЗКТГ-2) — цукрознижувальних препаратів з унікальним глюкозуричним механізмом дії [2, 28], які, згідно із сучасними рекомендаціями, віднесено до ключових препаратів у лікуванні ЦД 2 типу, а у пацієнтів із ЦД 2 типу та дуже високим серцево-судинним ризиком рекомендовані як препарати «першої лінії» [15, 28, 35]. Препарати цієї групи продемонстрували здатність гальмувати прогресування СН незалежно від фракції викиду лівого шлуночка, а також хронічної ниркової недостатності у хворих як із діабетом, так і без такого, тому рекомендовані при цих захворюваннях як препарати «першої лінії» [19, 21, 27—29]. Дуже важливими «нецукрознижувальними» властивостями іНЗКТГ-2 є зниження маси тіла, підвищення осмотичного діурезу та натрійурезу, зниження артеріального тиску (АТ), сечової кислоти крові й альбумінурії у хворих на ЦД 2 типу як із АГ, так і без неї, особливо на тлі НМТ і АО, про що свідчать результати низки досліджень, зокрема наших попередніх [1, 18, 27, 28]. Одним з ефективних представників іНЗКТГ-2 із доведеним у рандомізованих подвійних сліпих плацебоконтрольованих дослідженнях зниження серцево-судинних і ниркових подій є емпагліфлозин [10, 18, 30, 34, 35]. У низці клінічних робіт показано позитивний вплив емпагліфлозину на стан вуглеводного обміну, рівень АТ, маси тіла (МТ) і показники функціонування нирок у хворих на ЦД 2 типу з нормальним рівнем АТ і гіпертензією [9, 12, 18, 23, 24]. Однак недостатньо вивчено виразність змін метаболічних та гемодинамічних параметрів і показників ураження нирок, а також серцево-судинного ризику при застосуванні емпагліфлозину, зокрема в комбінації з іншими цукрознижувальними препаратами у хворих на АГ, яка залишалася неконтрольованою, на тлі ЦД 2 типу з декомпенсованим вуглеводним обміном.

Мета дослідження — вивчити ефективність фіксованої комбінації емпагліфлозину та метформіну для зниження серцево-судинного ризику у хворих з неконтрольованою артеріальною гіпертензією та декомпенсованим цукровим діабетом 2 типу.

Матеріали та методи

Обстежено 36 хворих на АГ у поєднанні з ЦД 2 типу віком від 45 до 60 років (середній вік — (52,6 ± 4,0) року), із них 20 (56 %) чоловіків і 16 (44 %) жінок, на базі відділення гіпертензій та захворювань нирок ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України».

Критерії залучення в дослідження: наявність підписаної інформованої згоди на участь у дослідженні, вік від 45 до 60 років, установлений діагноз ЦД 2 типу середнього ступеня тяжкості в стадії декомпенсації вуглеводного обміну в поєднанні з неконтрольованою есенціальною АГ II стадії, 2—3-го ступеня.

Критерії вилучення з дослідження: есенціальна АГ I та III стадії, есенціальна АГ II стадії, 1-го ступеня, симптоматичні АГ, ЦД 2 типу легкого та тяжкого ступеня, хронічна ниркова недостатність вище за IIIа стадію, ЦД 1 типу та інші захворювання ендокринних органів, гострий інфаркт міокарда, гострий коронарний синдром, стабільна стенокардія, інсульт, СН IIБ стадії (стадії D) та III—IV функціонального класу (ФК) за NYHA, вагітність, лактація, вроджені та набуті вади серця, тяжка супутня патологія (тяжкі захворювання нирок, печінки, шлунково-кишкового тракту, бронхолегеневі захворювання).

Дослідження виконано з дотриманням принципів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964 — 2013), Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину, етичних та морально-правових вимог Статуту Української асоціації з біоетики і норм GCP (1992), GLP (2002). Протокол

роботи ухвалений Комітетом з медичної етики при ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України».

Усі хворі були обстежені з використанням загальноклінічних, лабораторних та інструментальних методів.

Серед обстежених було 36 хворих із неконтрольованою АГ II стадії, 2-го ступеня (22 (61 %)) і 3-го ступеня (14 (39 %) (попри проведення антигіпертензивної терапії, не досягнуто цільових рівнів АТ (< 140/90 мм рт. ст.)) у поєднанні з ЦД 2 типу середнього ступеня тяжкості в стадії декомпенсації вуглеводного обміну (попри проведення цукрознижувальної терапії, не досягнуто цільового рівня глікованого гемоглобіну (HbA1c < 7,0 %)).

Виявлено: а) розвинені серцево-судинні захворювання (ССЗ): СН зі збереженою фракцією викиду, стадія С, I—II ФК у 8 (22 %) пацієнтів (I ФК — у 6 (17 %), II ФК — у 2 (5 %)); б) чинники ризику ССЗ: НМТ — у 14 (39 %) пацієнтів, АО — у 22 (61 %) (АО I ступеня — у 13 (36 %), АО II ступеня — у 9 (25 %)), куріння — у 11 (31 %), комбіновану дисліпідемію — у всіх хворих (100 %), гіперурикемію (ГУЕ) — у 14 (39 %); в) ураження органів-мішеней: ураження серця — гіпертрофію лівого шлуночка — у всіх хворих (100 %), ураження судин — підвищення жорсткості стінки артерій (пульсовий АТ > 60 мм рт. ст.) — у 14 (39 %), ураження нирок: зниження розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ) до категорії G3a — у 16 (44 %), підвищення рівня альбумінурії за величиною співвідношення альбумін/креатинін (АКС) у сечі до категорії A2 — у 24 (67 %), поєднання зниження рШКФ до категорії G3a з підвищенням рівня альбумінурії до категорії A2 (тяжке ураження нирок) — у 14 (39 %).

За серцево-судинним ризиком розподіл відповідно до сучасних європейських рекомендацій був таким: дуже високий серцево-судинний ризик — у 14 (39 %) хворих, високий серцево-судинний ризик — у 22 (61 %).

Діагностику АГ, ЦД 2 типу, уражень органів-мішеней та ускладнень цих захворювань, а також виявлення ССЗ та їхніх чинників ризику проводили згідно із сучасними європейськими та національними рекомендаціями [5, 7, 8, 27, 28]. Наявність і виразність уражень нирок оцінювали шляхом визначення категорії змін рШКФ і альбумінурії за європейськими рекомендаціями [21, 27, 28].

Гіперурикемію діагностували при рівні сечової кислоти в сироватці крові > 360 мкмоль/л згідно з європейськими рекомендаціями [16].

Оцінку вуглеводного обміну проводили за рівнем глікемії натще, постпрандіальної глікемії, концентрацією HbA1c у крові (ферментативним методом із використанням аналізатора «Humareazer 2000» (Німеччина)) та інсулінорезистетністю (IP) шляхом розрахунку індексу HOMA (Homeostatic Model Assessment) (HOMA-IR) з урахуванням рівня в крові глюкози та інсуліну натще [13]. Вміст у крові інсуліну визначали за допомогою імуноферментного аналізу з використанням наборів фірми DRG (Німеччина).

Рівень у крові показників ліпідного обміну вимірювали ферментативним методом за допомогою аналізатора Humareazer 2106-1709 (Німеччина).

Для визначення рШКФ використовували формулу CKD-EPI з урахуванням рівня креатиніну в сироватці крові, який вимірювали за допомогою ферментативного методу [21, 25]. Діагностику альбумінурії виконували за допомогою оцінки АКС у ранковій порції сечі [21] із визначенням концентрації альбуміну в сечі імуноферментним методом із використанням набору реактивів «Альбумін-ІФА» («Гранум», Україна) та вмісту креатиніну в сечі за допомогою фотометричного методу (модифікація Яффе без депротеїнізації) із використанням набору реактивів «Liguick Cor-Creatinine» («Cormay», Польща).

Структурно-функціональний стан серця оцінювали за допомогою медичного діагностичного ультразвукового комплексу «Aloka SSD 280 LS» (Японія) за стандартною методикою.

До залучення в дослідження всі хворі на АГ і ЦД 2 типу на амбулаторному етапі отримували стандартну комбіновану антигіпертензивну, цукрознижувальну та гіполіпідемічну терапію на тлі рекомендацій щодо корекції способу життя, зокрема щодо дієтотерапії та режиму фізичних навантажень [7, 27, 28].

Як антигіпертензивну терапію хворі отримували 3-компонентну нефіксовану комбінацію блокатора ренін-ангіотензинової системи (РАС): інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) периндоприл у дозі 5—10 мг 1 раз на добу (19 (53 %) хворих) або блокатор рецепторів ангіотензину-II (БРАII) олмесартан у дозі 20—40 мг 1 раз на добу (17 (47 %) хворих) у поєднанні з блокатором кальцієвих каналів (БКК) дигідропіридинового ряду тривалої дії амлодипіном у дозі 5—10 мг 1 раз на добу та тіазидоподібним діуретиком (ТПД) індапамідом у дозі 2,5 мг 1 раз на добу. Однак до залучення в дослідження в жодного хворого не було досягнуто цільових рівнів «офісного» АТ.

Усі хворі до початку дослідження отримували метформін у добовій дозі 1500—2000 мг як цукрознижувальну терапію. В усіх пацієнтів вуглеводний обмін залишався декомпенсованим.

Також до залучення в дослідження всі хворі отримували гіполіпідемічну терапію аторвастатином у дозі 20—30 мг 1 раз на добу, але цільових рівнів [5] в крові холестерину ліпопротеїнів низької густини (ХС ЛПНГ) та холестерину, не пов'язаного з ліпопротеїнами високої густини (ХС не-ЛПВГ) не було досягнуто.

Після проведення первинного обстеження всім хворим призначено фіксовану комбінацію емпагліфлозину та метформіну в дозі 12,5 мг/1000 мг 1—2 рази на добу й продовжено антигіпертензивну та гіполіпідемічну терапію в тих самих дозах, в яких її отримували хворі до залучення в дослідження.

Препарати призначали після підписання добровільної згоди пацієнта.

Усім пацієнтам на початку дослідження були надані рекомендації щодо корекції способу життя згідно з чинними європейськими та українськими рекомендаціями [7, 27, 28].

Повторне обстеження всіх хворих проведено через 20 тиж застосування призначеної терапії.

Статистичний аналіз отриманих даних проведено за допомогою стандартних методів із застосуванням пакетів прикладних програм Microsoft Excel 7,0 та SPSS 19.0.

Результати та обговорення

Установлено, що переведення хворих із неконтрольованою АГ на тлі декомпенсованого ЦД 2 типу з неефективної цукрознижувальної терапії метформіном на фіксовану комбінацію емпагліфлозину та метформіну на тлі стандартної антигіпертензивної та гіполіпідемічної терапії дало змогу досягти цільових рівнів HbA1c у крові (< 7,0 %) через 20 тиж лікування в 25 (69 %) пацієнтів. Аналіз змін показників вуглеводного обміну в цих пацієнтів за зазначений період лікування виявив статистично значуще зниження як вмісту в крові HbA1c, так і глікемії натще, постпрандіальної глікемії та величини HOMA-IR (табл. 1).

Використання зазначеної терапії сприяло також статистично значущому зниженню МТ і індексу маси тіла (ІМТ) хворих. Так, МТ знизилася з (93 ± 3) до (88 ± 2) кг ($p < 0,05$), ІМТ — з (32,1 ± 0,2) до (28,3 ± 0,3) кг/м^2 ($p < 0,05$).

Позитивні зміни показників вуглеводного обміну супроводжувались позитивною динамікою параметрів ліпідного обміну. Застосування фіксованої комбінації емпагліфлозину та метформіну на тлі попередньої терапії аторвастатином у добовій дозі 20—30 мг і стандартної антигіпертензивної терапії дало змогу досягти цільових рівнів у крові ХС ЛПНГ у 14 (39 %) хворих та ХС не-ЛПВГ — у 16 (44 %).

Частим метаболічним порушенням, яке асоціюється з АГ у поєднанні з ЦД 2 типу особливо в пацієнтів з НМТ і АО, є асимптомна ГУЕ [27, 28]. Остання впливає не лише на перебіг захворювання, а й на вибір терапії у хворих на АГ із ЦД 2 типу [27, 28]. З огляду на дані про урикозуричний ефект іНЗКТГ-2, зокрема емпагліфлозину, проаналізовано вплив апробованої терапії на частоту ГУЕ серед обстежених хворих. Виявлено тенденцію до зниження цього показника через 20 тиж терапії (із 39 % (у 14 хворих) до 25 % (у 9 хворих) ($p > 0,05$).

Однією з ключових проблем у хворих із неконтрольованою АГ на тлі декомпенсованого ЦД 2 типу є досягнення цільових рівнів АТ. Отримані дані свідчать про суттєвий додатковий антигіпертензивний ефект фіксованої комбінації емпагліфлозину та метформіну в цієї категорії хворих. Через 20 тиж застосування емпагліфлозину та метформіну на тлі стандартної комбінованої антигіпертензивної і гіполіпідемічної терапії в 23 (64 %) хворих досягнуто цільового рівня як систолічного, так і діастолічного АТ, і статистично значуще зниження рівнів систолічного, діастолічного і середнього АТ у загальній вибірці пацієнтів (табл. 2).

При детальному аналізі отриманих даних виявлено, що виразність додаткового антигіпертензивного ефекту фіксованої комбінації емпагліфлозину та метформіну у хворих відрізнялася залежно від складових стандартної антигіпертензивної

Таблиця 1. Динаміка показників вуглеводного обміну у хворих на артеріальну гіпертензію та цукровий діабет 2 типу під впливом застосування фіксованої комбінації емпагліфлозину та метформіну на тлі стандартної антигіпертензивної та гіполіпідемічної терапії (n = 36; M ± m)

Показник	До лікування	Через 20 тиж лікування
HbA1c у крові, %	8,1 ± 0,3	6,6 ± 0,2*
Глюкоза в крові натще, ммоль/л	8,9 ± 0,4	6,3 ± 0,3*
Глюкоза в крові через 2 год після їди, ммоль/л	10,2 ± 0,6	7,5 ± 0,5*
Індекс HOMA-IR	5,4 ± 0,4	3,1 ± 0,3*

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

Таблиця 2. Динаміка показників артеріального тиску та частоти серцевих скорочень у хворих на артеріальну гіпертензію та цукровий діабет 2 типу під впливом застосування фіксованої комбінації емпагліфлозину та метформіну на тлі стандартної антигіпертензивної та гіполіпідемічної терапії (n = 36; M ± m)

Показник	До лікування	Через 20 тиж лікування
Систолічний АТ, мм рт. ст.	168,8 ± 4,1	137,2 ± 2,2*
Діастолічний АТ, мм рт. ст.	95,4 ± 2,4	83,5 ± 1,8*
Середній АТ, мм рт. ст.	112,2 ± 3,6	96,4 ± 2,3*
Пульсовий АТ, мм рт. ст.	56,6 ± 3,7	52,1 ± 4,9
Частота серцевих скорочень, за 1 хв	64,4 ± 4,5	67,1 ± 3,4

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

терапії. Так, частота досягнення цільових рівнів систолічного та діастолічного АТ у підгрупі хворих, які отримували комбінацію олмесартану, амлодипіну та індапаміду, була статистично значущо вища (82 %, p < 0,05), ніж у підгрупі хворих, які отримували комбінацію периндоприлу, амлодипіну й індапаміду (47 %). Отже, додатковий антигіпертензивний ефект фіксованої комбінації емпагліфлозину та метформіну значною мірою залежав від характеру антигіпертензивної терапії, зокрема від того, який блокатор РАС використовували — БРАІІ або іАПФ.

Оскільки і АГ, і ЦД 2 типу є найчастішими причинами уражень нирок, досліджено вплив запропонованої комбінованої терапії на показники, які характеризують наявність та виразність цих уражень, — рШКФ (за рівнем креатиніну в сироватці крові) і альбумінурію (за величиною АКС у сечі).

Установлено, що на початку дослідження 14 (39 %) хворих мали тяжке ураження нирок (за критеріями європейських рекомендацій 2023 р. [28]), на що вказувало зниження рШКФ до категорії G3a в поєднанні з підвищенням альбумінурії до категорії A2. У більшої кількості хворих виявлено лише зниження рШКФ до категорії G3a (у 44 %) або лише підвищення альбумінурії до категорії A2 (у 66 %).

Через 20 тиж терапії не встановлено статистично значущого зниження частоти тяжкого ураження нирок, ізольованого зниження рШКФ до категорії G3a й альбумінурії до категорії A2. У 7 (19 %) хворих виявлено зниження виразності альбумінурії з категорії A2 до категорії A1.

На підставі отриманих даних проведено аналіз змін категорій серцево-судинного ризику в динаміці терапії. Установлено, що лікування пацієнтів із неконтрольованою АГ та декомпенсованим ЦД 2 типу за допомогою фіксованої комбінації емпагліфлозину й метформіну на тлі стандартної антигіпертензивної та гіполіпідемічної терапії сприяло статистично значущому зменшенню частки хворих із високим серцево-судинним ризиком за рахунок збільшення частки пацієнтів із помірно високим ризиком (табл. 3).

Одним із важливих результатів проведеного дослідження була відсутність побічних ефектів, які могли призвести до припинення лікування, при застосуванні фіксованої комбінації емпагліфлозину та метформіну на тлі антигіпертензивної та гіполіпідемічної терапії.

Переведення пацієнтів із неконтрольованою АГ та декомпенсованим ЦД 2 типу з неефективної цукрознижувальної терапії на фіксовану комбінацію емпагліфлозину й метформіну на тлі продовження стандартної антигіпертензивної та гіполіпідемічної терапії дало змогу досягти в більшості пацієнтів цільового рівня HbA1c у крові. Фіксована комбінація емпагліфлозину та метформіну характеризувалася вирзним антигіпертензивним ефектом, сприяла статистично значущому зниженню МТ і ІМТ у цих хворих (у 61 % з них було АО, у 39 % — НМТ), підвищенню частоти досягнення цільових рівнів у крові ХС ЛПНГ та ХС не-ЛПВГ, а також зниженню виразності альбумінурії в більшості хворих.

Важливим результатом дослідження було встановлення можливості зниження серцево-судинного ризику.

Таблиця 3. Частота категорій серцево-судинного ризику у хворих на артеріальну гіпертензію та цукровий діабет 2 типу під впливом застосування фіксованої комбінації емпагліфлозину та метформіну на тлі стандартної антигіпертензивної та гіполіпідемічної терапії (n = 36; M ± m)

Ризик	До лікування	Через 20 тиж лікування
Дуже високий	14 (39,0 %)	14 (39,0 %)
Високий	22 (61,0 %)	10 (28,0 %)*
Помірно високий	0	12 (33,0 %)*

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

Вивченню як цукрознижувальних, так і додаткових (плейотропних) метаболічних, гемодинамічних та ниркових ефектів емпагліфлозину присвячено велику кількість робіт. Досліджено ефекти емпагліфлозину як у монотерапії та в комбінації з іншими цукрознижувальними препаратами у різних категорій хворих на ЦД 2 типу як з АГ, так і без гіпертензії [9, 12, 18, 23, 24, 32]. Однак отримані дані характеризуються неоднорідністю щодо виразності цукрознижувальних і нецукрознижувальних ефектів емпагліфлозину та його комбінацій з іншими препаратами. Особливо це стосується хворих на ЦД 2 типу, який перебігає в поєднанні з гіпертензією та ураженнями нирок і серцево-судинної системи різного ступеня тяжкості. Недостатньо вивчено ефективність емпагліфлозину та його комбінацій із іншими цукрознижувальними препаратами на серцево-судинний ризик хворих на АГ і ЦД 2 типу, зокрема на тлі різних варіантів антигіпертензивної та гіполіпідемічної терапії.

Досліджено виразність додаткового антигіпертензивного ефекту емпагліфлозину у хворих на АГ і ЦД 2 типу при застосуванні різних антигіпертензивних препаратів та їхніх комбінацій [12, 17, 24, 26, 32]. У низці досліджень установлений синергічний антигіпертензивний ефект емпагліфлозину та діуретиків, особливо петльових, що пояснюється наявністю в емпагліфлозину діуретичної й натрійуретичної властивостей [18, 24]. Імовірно, у проведеному нами дослідженні спостерігався синергічний антигіпертензивний ефект емпагліфлозину і ТПД індапаміду. Саме цим, а також тим, що фіксовану комбінацію емпагліфлозину та метформіну застосовували на тлі трьохкомпонентної антигіпертензивної терапії, імовірно й пояснюється висока частота досягнення цільових рівнів АТ у хворих із неконтрольованою АГ.

Ще одним важливим питанням, яке обговорюється в літературі, але недостатньо вивчено, є можливий синергічний антигіпертензивний ефект емпагліфлозину і блокаторів РАС [11, 18, 24, 26]. У роботі R. A. Scholtes і співавт. (2023) показано, що застосування у хворих на ЦД 2 типу з АГ емпагліфлозину на тлі БРАІІ значно підвищує ступінь зниження АТ [31]. Як механізм такого синергічного антигіпертензивного ефекту емпагліфлозину та БРАІІ розглядають здатність обох препаратів активувати утворення ангіотензину (1—7), який володіє потужною вазодилатаційною активністю, а також іншими кардіопротекторними ефектами — антитромботичним, антипроліферативним, антифібротичним [14, 18]. Потужні кардіопротекторні властивості ангіотензину (1—7) та виразніше підвищення цього фактора в крові, особливо за низького вихідного рівня, під впливом БРАІІ порівняно з іАПФ установлені раніше і нами у хворих на АГ і ЦД 2 типу [2, 22]. Виявлення в цьому дослідженні ознак синергічного антигіпертензивного ефекту фіксованої комбінації емпагліфлозину та метформіну з БРАІІ узгоджується з даними інших авторів і свідчить про необхідність диференційованого підходу до вибору найефективнішої терапії.

Результати проведеного дослідження в цілому свідчать про високу ефективність фіксованої комбінації емпагліфлозину й метформіну на тлі стандартної антигіпертензивної та гіполіпідемічної терапії щодо зниження серцево-судинного ризику у хворих з неконтрольованою АГ у поєднанні з декомпенсованим ЦД 2 типу, що обґрунтовує доцільність своєчасного застосування такої комбінованої терапії для поліпшення прогнозу.

Висновки

Призначення пацієнтам із неконтрольованою АГ і декомпенсованим ЦД 2 типу фіксованої комбінації емпагліфлозину й метформіну на тлі продовження стандартної антигіпертензивної та гіполіпідемічної терапії сприяє досягненню в більшості пацієнтів цільового рівня не лише HbA1c у крові, а й АТ.

Виявлено, що додатковий антигіпертензивний ефект фіксованої комбінації емпагліфлозину та метформіну статистично значущо виразніший у хворих на АГ і ЦД 2 типу, у яких до складу комбінованої антигіпертензивної терапії як блокатор РАС входить БРАІІ порівняно із застосуванням іАПФ.

Цукрознижувальний і антигіпертензивний ефекти фіксованої комбінації емпагліфлозину й метформіну на тлі антигіпертензивної та гіполіпідемічної терапії асоціюються зі зниженням виразності ожиріння та НМТ і супроводжуються позитивними змінами показників ліпідного обміну та функції нирок.

Установлено можливість суттєвого зниження серцево-судинного ризику в пацієнтів із неконтрольованою АГ і декомпенсованим ЦД 2 типу шляхом додавання до стандартної антигіпертензивної та гіполіпідемічної терапії фіксованої комбінації емпагліфлозину й метформіну.

Конфлікту інтересів немає.

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

Список літератури

1. Коваль СМ, Старченко ТГ, Юшко КО. Клінічні переваги застосування дапагліфлазину в комбінованій терапії хворих на АГ з ЦД 2 типу та АО або надлишковою масою тіла. Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2016;16(4, part 2):105-9.
2. Коваль СМ, Юшко КО, Старченко ТГ, Милославський ДК, Пенькова МЮ. Вплив блокаторів ренінангіотензинової системи на перебіг гіпертонічної хвороби з цукровим діабетом 2 типу та рівні апеліну та ангіотензину 1-7. Український журнал медицини, біології та спорту. 2018;3(2):71-7. doi: 10.26693/jmbs03.02.071.
3. Коваль СМ. Цукровий діабет і серцево-судинна коморбідність. Коморбідність неінфекційних захворювань: керівництво для лікарів. Харків: Дім Реклами; 2020. С. 62-78.
4. Лурін ІА, Селюкова НЮ, Коренєва ЄМ, Бойко МО, Місюра КВ, Негодуйко ВВ. Зміни в ендокринній системі чоловіків з посттравматичним стресовим розладом, отриманим внаслідок бойової травми. Проблеми ендокринної патології. 2023;(4):66-76.
5. Мітченко ОІ, Лутай МІ; Робоча група з проблем метаболічного синдрому, діабету та серцево-судинних захворювань. Робоча група з проблем атеросклерозу та хронічних форм ІХС. Рекомендації з діагностики та лікування дисліпідемій (затверджено на XXI Національному конгресі кардіологів України, 2020). Київ; 2020. 46 с.
6. Неінфекційні захворювання в період та після збройних конфліктів [Текст]: наук. монографія [уклад. Г. Д. Фадєєнко та ін.; за ред. проф. Г. Д. Фадєєнко ; відп. ред. О. В. Колесніков а]; Нац. акад. мед. наук України, Держ. установа «Нац. ін-т терапії ім. Л. Т. Малої Нац. акад. мед. наук України».- Харків: Імпресс-Прінт; 2022. 247 с. ISBN 978-966-2149-86-9.
7. Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування / за ред. ВМ Коваленка, МІ Лутая, ЮМ Сіренка, ОС Сичова. К.: Моріон; 2021. 320 с.
8. Цукровий діабет. Клінічна настанова, заснована на доказах. Міністерство охорони здоров'я України. 2022. 347 с.
9. Abushanab D, Al-Badriyeh D, Liew D, Ademi Z. First-line treatment with empagliflozin and metformin combination versus standard care for patients with type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease in Qatar. A cost-effectiveness analysis. Current Problems in Cardiology. 2022;47(6):100852. https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2021.100852.
10. Anker SD, Butler J, Filippatos J, et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. N Engl J Med. 2021;385:1451-61. doi: 10.1056/NEJMoa2107038.
11. Antlanger M, Domenig O, Kaltenecker CC, et al. Combined sodium glucose co-transporter-2 inhibitor and angiotensin-converting enzyme inhibition upregulates the renin-angiotensin system in chronic kidney disease with type 2 diabetes: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled exploratory trial. Diabetes Obes Metab. 2022;24:816-26. doi: 10.1111/dom.14639.
12. Arnas-Leon C, Hernandez-Lazaro A, Santana-Ojeda B, et al. Reduction of urinary albumin excretion with empagliflozin in patients with type 2 diabetes and uncontrolled hypertension. Endocrine Abstracts. 2023;90:P806. doi: 10.1530/endoabs.90.P806. ECE2023 Poster Presentations.
13. Bonora E, Targher G, Alberiche M, et al. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity: studies in subjects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity. Diabetes Care. 2000;23(1):57-63. https://doi.org/10.2337/diacare.23.1.57.
14. Bosch A, Poglitsch M, Kannenkeril D, et al. Angiotensin pathways under therapy with empagliflozin in patients with chronic heart failure. ESC Heart Failure. 2023;10:1635-42. doi: 10.1002/ehf2.14313.
15. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetologia. 2022;65:1925-66. https://doi.org/10.1007/s00125-022-05787-2.
16. EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee For International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). Annals of the Rheumatic Diseases. 2006;65:1312-24.
17. Ferreira JP, Fitchett D, Ofstad AP, et al. Empagliflozin for patients with presumed resistant hypertension: a post hoc analysis of the EMPA-REG OUTCOME Trial. American Journal of Hypertension. 2020;33(12):1092-101. doi: 10.1093/ajh/hpaa073.
18. Heerspink HJL, Perkins BA, Fitchett DH, Husain M, Cherney DZI. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors in the treatment of diabetes mellitus cardiovascular and kidney effects, potential mechanisms, and clinical applications. Circulation. 2016;134:752-72. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021887.
19. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, Deswal A, Drazner MH, Dunlay SM, Evers LR, Fang JC, Fedson SE, Fonarow GC, Hayek SS, Hernandez AF, Khazanie P, Kittleson MM, Lee CS, Link MS, Milano CA, Nnacheta LC, Sandhu AT, Stevenson LW, Vardeny O, Vest AR, Yancy CW. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2022 May 3;79(17):e263-e421. doi: 10.1016/j.jacc.2021.12.012. Epub 2022 Apr 1. Erratum in: J Am Coll Cardiol. 2023 Apr 18;81(15):1551. doi: 10.1016/j.jacc.2023.03.002. PMID: 35379503.
20. Jia G, Sowers JR. Hypertension in diabetes: an update of basic mechanisms and clinical disease. Hypertension. 2021;78:1197-205. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17981.
21. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. Kidney Int. 2022 Nov;102(5S):S1-S127. doi: 10.1016/j.kint.2022.06.008. PMID: 36272764.
22. Koval SM, Yushko KO, Snihurska IO, et al. Relations of angiotensin-(1-7) with hemodynamic and cardiac structural and functional parameters in patients with hypertension and type 2 diabetes. Arterial Hypertension. 2019;23(3):183-9. https://pdfs.semanticscholar.org/58d9/5572e04b5cfb5f5dd23bf6050bcf47531b6e.pdf.
23. Ku EJ, Lee DH, Jeon HJ, Oh TK. Long-term effectiveness and safety of quadruple combination therapy with empagliflozin versus dapagliflozin in patients with type 2 diabetes: 3-year prospective observational study. Diabetes Res Clin Pract. 2021 Dec;182:109123. doi: 10.1016/j.diabres.2021.109123. Epub 2021 Nov 3. PMID: 34740742.
24. Kuzior A, Hernandez-Lazaro A, De Leon-Durango R, et al. Initiation of empagliflozin therapy is associated with a clinically relevant decrease in blood pressure in patients with type 2 diabetes mellitus and uncontrolled hypertension. Journal of Hypertension. 2022;40(Suppl 1):e60. doi: 10.1097/01.hjh.0000835752.85938.d9.
25. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Greene T, Coresh J; CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. Ann Intern Med. 2009 May 5;150(9):604-12. doi: 10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006. Erratum in: Ann Intern Med. 2011 Sep 20;155(6):408. PMID: 19414839; PMCID: PMC2763564.
26. Mancia G, Cannon CP, Tikkanen I, et al. Impact of empagliflozin on blood pressure in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension by background antihypertensive medication. Hypertension. 2016;68:1355-64. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07703.
27. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). J Hypertens. 2023 Dec 1;41(12):1874-2071. doi: 10.1097/HJH.0000000000003480. Epub 2023 Sep 26. Erratum in: J Hypertens. 2024 Jan 1;42(1):194. PMID: 37345492.
28. Marx N, Federici M, Schütt K, Müller-Wieland D, Ajjan RA, Antunes MJ, Christodorescu RM, Crawford C, Di Angelantonio E, Eliasson B, Espinola-Klein C, Fauchier L, Halle M, Herrington WG, Kautzky-Willer A, Lambrinou E, Lesiak M, Lettino M, McGuire DK, Mullens W, Rocca B, Sattar N; ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. Eur Heart J. 2023 Oct 14;44(39):4043-4140. doi: 10.1093/eurheartj/ehad192. Erratum in: Eur Heart J. 2023 Dec 21;44(48):5060. doi: 10.1093/eurheartj/ehad774. Erratum in: Eur Heart J. 2024 Feb 16;45(7):518. doi: 10.1093/eurheartj/ehad857. PMID: 37622663.
29. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. European Heart Journal. 2023;44:3627-39. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad195.

30. Packer M, Anker SD, Butler J, et al.; EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. N Engl J Med. 2020 Oct 8;383(15):1413-1424. doi: 10.1056/NEJMoa2022190. Epub 2020 Aug 28. PMID: 32865377.
31. Scholtes RA, Mosterd CM, Hesp AC, Smits MM, Heerspink HJL, van Raalte DH. Mechanisms underlying the blood pressure-lowering effects of empagliflozin, losartan and their combination in people with type 2 diabetes: A secondary analysis of a randomized crossover trial. Diabetes Obes Metab. 2023;25:198-207. doi: 10.1111/dom.14864.
32. Shin Y, Moon JH, Chin HJ, Ferrannini E, Lim S. Glycemic efficacy and metabolic consequences of an empagliflozin add-on versus conventional dose-increasing strategy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled by metformin and sulfonylurea. Endocrinol Metab 2020;35:329-38. https://doi.org/10.3803/EnM.2020.35.2.329. pISSN 2093-596X · eISSN 2093-5978.
33. Tanaka A, Node K. Pathogenic connection between hypertension and type 2 diabetes: how do they mutually affect each other? Hypertension Research. 2022;45:1840-2. https://doi.org/10.1038/s41440-022-01014-y.
34. The EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. N Engl J Med. 2023;388:117-27. doi: 10.1056/NEJMoa2204233.
35. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2015;373:2117-28. doi: 10.1056/NEJMoa1504720.

S. M. Koval, L. A. Rieznik, O. V. Mysnychenko, M. Y. Penkova

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

Effectiveness of a fixed combination of empagliflozin with metformin in reduction of cardiovascular risk in patients with uncontrolled arterial hypertension and decompensated type 2 diabetes mellitus

Objective is to study the effectiveness of a fixed combination of empagliflozin and metformin in reducing cardiovascular risk in patients with uncontrolled arterial hypertension (AH) and decompensated type 2 diabetes mellitus (DM).

Materials and methods. 36 patients with uncontrolled AH and decompensated type 2 diabetes mellitus aged 45 to 60 were examined. Before inclusion in the study, all patients received standard antihypertensive (angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor or angiotensin-II receptor blocker (ARB) in combination with a calcium channel blocker and a thiazide-like diuretic), glucose-lowering (metformin) and hypolipidemic (atorvastatin) therapy. However, target levels of blood pressure (BP), glycated haemoglobin (HbA1c) and lipids were not achieved. After the initial examination, all patients were prescribed a fixed combination of empagliflozin and metformin at a dose of 12.5 mg/1000 mg 1—2 times a day, and antihypertensive and hypolipidemic therapy was continued. Re-examination was carried out after 20 weeks. In the work, a statistical analysis of the obtained data was carried out using standard methods using Microsoft Excel 7.0 and SPSS 19.0 application packages.

Results. The transfer of the examined patients from previous ineffective hypoglycemic therapy to a fixed combination of empagliflozin with metformin against the background of standard antihypertensive and hypolipidemic therapy made it possible to achieve the target levels of HbA1c in 69 % of patients and target BP levels in 64 %. The frequency of reaching target BP levels in the subgroup of patients who received ARB was significantly higher than in the subgroup of patients who received ACE inhibitors. The specified therapy contributed to a significant reduction in body weight, reaching the target levels of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and non-high-density lipoprotein cholesterol (Non-HDL-C) in more than a third of patients, and reducing the severity of albuminuria in some patients. The tested therapy, in general, led to reduction in cardiovascular risk and did not cause side effects that could lead to discontinuation of treatment.

Conclusions. The fixed combination of empagliflozin with metformin against the background of standard antihypertensive and hypolipidemic therapy in patients with uncontrolled hypertension and decompensated type 2 diabetes mellitus contributed to the achievement in the vast majority of patients of the target levels of HbA1c in the blood and BP levels, reduced body weight, positive changes in lipid metabolism and kidney function, and demonstrated the possibility of a significant reduction in cardiovascular risk. A more pronounced decrease in BP was detected in the case of a fixed combination of empagliflozin and metformin with ARB compared to ACE inhibitors in this category of patients.

Keywords: arterial hypertension, type 2 diabetes mellitus, empagliflozin, metformin, cardiovascular risk.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

Коваль СМ, Резнік ЛА, Мисниченко ОВ, Пенькова МЮ. Ефективність фіксованої комбінації емпагліфлозину та метформіну для зниження серцево-судинного ризику у хворих із неконтрольованою артеріальною гіпертензією та декомпенсованим цукровим діабетом 2 типу. Український терапевтичний журнал. 2024;3:12-19. http://doi.org/10.30978/UTJ2024-3-12.

Koval SM, Rieznik LA, Mysnychenko OV, Penkova MY. Effectiveness of a fixed combination of empagliflozin with metformin in reduction of cardiovascular risk in patients with uncontrolled arterial hypertension and decompensated type 2 diabetes mellitus. Ukrainian Therapeutic Journal. 2024;3:12-19. http://doi.org/10.30978/UTJ2024-3-12. Ukrainian.

DOI http://doi.org/10.30978/UTJ2024-3-20
УДК 616.379-008.64:616.37-002.2]-078

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

Impact of asprosin, interleukin-6, and adiponectin on exocrine pancreatic insufficiency in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic pancreatitis

L. V. Zhuravlyova, M. A. Markevych

Kharkiv National Medical University

Exocrine pancreatic insufficiency (EPI) is a clinical condition often associated with chronic pancreatitis (CP) and type 2 diabetes mellitus (T2DM) leads to malabsorption and nutritional deficiencies, severely impacting patients' quality of life. It has been identified that asprosin, a glucogenic protein, is a key player in carbohydrate metabolism and chronic inflammation. Elevated levels of asprosin, along with changes in interleukin-6 (IL-6) and adiponectin, may contribute to the pathophysiology of EPI in patients with T2DM and CP.

Objective — to investigate the levels of asprosin, IL-6, and adiponectin and their correlation with exocrine pancreatic function in patients with T2DM and CP.

Materials and methods. The study included 100 patients treated at Kharkiv Regional Clinical Hospital from 2020 to 2022. Patients were divided into two groups: Group 1 (n = 70) with comorbid T2DM and CP, and Group 2 (n = 30) with T2DM alone. The control group included 20 healthy individuals. Blood levels of asprosin, IL-6, and adiponectin were measured using immunoassays. Fecal elastase-1 (FE-1) levels were used to assess exocrine pancreatic function. Pearson's correlation coefficient was calculated to determine the relationships between these markers.

Results. Asprosin levels were significantly higher in Group 1 compared to Group 2 and the control group, with the highest levels observed in patients with comorbid T2DM and CP (10.06 ± 3.56 ng/ml). IL-6 levels were also elevated in Group 1 (64.44 ± 4.35 pg/ml), indicating heightened inflammation. Adiponectin levels were lower in Group 1 (2.80 ± 0.38 ng/ml), correlating with worse metabolic profiles. FE-1 levels were markedly reduced in Group 1 (142.2 ± 6.3 mg/g), confirming severe EPI. Significant correlations were found between asprosin levels and IL-6 (positive correlation, $r = 0.49$, $p < 0.01$), as well as between asprosin levels and FE-1 (negative correlation, $r = -0.52$, $p < 0.01$). In the group of patients with isolated T2DM, significant moderate negative correlations were found between asprosin levels and adiponectin ($r = -0.47$, $p < 0.05$) and FE-1 ($r = -0.44$, $p < 0.05$). The study also demonstrated a strong negative correlation between adiponectin and IL-6 ($r = -0.61$, $p < 0.01$) in patients with comorbid T2DM and CP.

Conclusions. Elevated asprosin levels in patients with T2DM and CP are associated with increased inflammation and reduced exocrine pancreatic function. The significant correlations between asprosin, IL-6, and FE-1 suggest that asprosin could serve as a clinically valuable biomarker for assessing metabolic and inflammatory status in these patients. The findings highlight the complex interaction between metabolic and inflammatory pathways in the development of EPI.

Keywords:
type 2 diabetes mellitus, chronic pancreatitis, exocrine pancreatic insufficiency, asprosin.

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ
CORRESPONDING AUTHOR

Журавльова Лариса Володимирівна
д. мед. н., проф., зав. кафедри внутрішньої медицини № 3 та ендокринології
E-mail: lv.zhuravlova@knmu.edu.ua
http://orcid.org/0000-0002-0051-3530

Exocrine pancreatic insufficiency (EPI) is a clinical condition marked by the pancreas's insufficient production of digestive enzymes, resulting in malabsorption and nutritional deficiencies [10]. EPI is often associated with chronic pancreatitis (CP) but can also be exacerbated by metabolic disorders such as type 2 diabetes mellitus (T2DM) [4]. The presence of EPI significantly compromises patients' quality of life, leading to weight loss,

Отримано • *Received*
03/06/2024
Прийнято до друку • *Accepted*
27/07/2024

diarrhea, and vitamin deficiencies due to impaired nutrient digestion and absorption.

Emerging research has focused on asprosin, a fasting-induced glucogenic protein, which plays a critical role in metabolic regulation [6]. Asprosin is secreted by adipose tissue during fasting and stimulates hepatic glucose release, thereby contributing to insulin resistance and hyperglycemia — key features of T2DM [13]. Elevated levels of asprosin have been observed in individuals with metabolic syndrome, underscoring its significant role in glucose metabolism and inflammation [3].

In addition to asprosin, other biomarkers such as interleukin-6 (IL-6) and adiponectin have been implicated in the pathophysiology of EPI. IL-6, a pro-inflammatory cytokine, is elevated in chronic inflammatory states including CP and T2DM [9]. High levels of IL-6 are associated with systemic inflammation and have been linked to the progression of pancreatic damage and insufficiency [12]. Conversely, adiponectin, an anti-inflammatory adipokine, is typically reduced in metabolic disorders. It has insulin-sensitizing properties and its lower levels are associated with increased inflammation and metabolic dysfunction [2].

The interplay between T2DM and CP presents a unique clinical challenge, as both conditions independently and synergistically impair pancreatic function [7]. Understanding the roles of asprosin, IL-6, and adiponectin in this context is crucial for elucidating the mechanisms underlying EPI. Elevated asprosin and IL-6 levels, coupled with reduced adiponectin levels, may exacerbate pancreatic inflammation and fibrosis, contributing to the severity of EPI [5].

Objective — to investigate the levels of asprosin, IL-6, and adiponectin and their relationships with other metabolic and inflammatory markers, with a specific focus on their impact on exocrine pancreatic function in patients with T2DM and CP.

By examining these correlations, we seek to provide insights into the potential mechanisms through which these biomarkers influence pancreatic health and to identify new therapeutic targets for managing EPI in this patient population.

Materials and methods

This study examined 100 patients treated at the Kharkiv Regional Clinical Hospital from 2020 to 2022. The patients were divided into two groups. Group 1 (n = 70) included patients with comorbid T2DM and chronic pancreatitis (CP), consisting of 64 % men and 36 % women, with an average age of 62.3 ± 6.7 years. The mean BMI in this group was 29.4 ± 4.69 kg/m^2. Group 2 (n = 30) comprised individuals with type 2 diabetes mellitus (T2DM), with a gender distribution of 63 % men and 37 % women, and an average age of 64.4 ± 6.6 years. The mean body mass index (BMI) in this group was 29.6 ± 3.92 kg/m^2. The mean duration of T2DM in the first group was 12.6 ± 5.4 years, whereas in the second group, it was 11.2 ± 6.8 years. The control group (CG) included 20 relatively healthy individuals of corresponding age.

Informed consent was obtained from all participants under the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki). The study received ethical approval from the Ethics and Bioethics Committee of Kharkiv National Medical University (decision dated October 7, 2020).

The diagnoses of chronic pancreatitis and T2DM were established based on the regulations set by the Ministry of Health of Ukraine.

Inclusion criteria were: the presence of voluntary consent to participate in the study, the presence of chronic pancreatitis, and type 2 diabetes mellitus.

Exclusion criteria included: patients aged under 18 years, with HbA1c level > 9 %, patients with type 1 diabetes mellitus, patients with acute pancreatitis, patients with chronic kidney disease, patients with stage III hypertension, patients with stage IIB-III heart failure, acute inflammatory processes, oncological diseases, history of alcohol and substance abuse, and presence of HIV/AIDS.

Blood asprosin, adiponectin and IL-6 levels were measured using an indirect non-competitive heterogeneous immunoassay on the «Labline-90» analyzer (Austria) with a commercial test system from «Elabscience» (China). To evaluate exocrine pancreatic insufficiency, fecal elastase-1 (FE-1) levels were determined.

Statistical analyses were performed using Prism 9.0 software (GraphPad Software, USA). Pearson's linear correlation coefficient (r) was used to determine the relationships between the studied characteristics. Correlation was considered inverse for r values between 0 and -1.0 and direct for values between 0 and 1.0. An r coefficient from 0 to 0.3 (or from 0 to -0.3) indicated a weak relationship; from 0.4 to 0.7 (or from -0.4 to -0.7), a moderate relationship; and from 0.7 to 1.0 (or from -0.7 to -1.0), a strong relationship. The results were presented as r coefficients with the corresponding significance level (p). Differences between independent groups were assessed using analysis of variance (ANOVA).

Results and discussion

The following markers were studied: adiponectin, IL-6, FE-1. The results show significant differences in the levels of these parameters, as well as asprosin levels, in the patient groups compared to the control group and between group 1 and 2. The levels all markers of the studied groups are presented in Table 1.

Asprosin, adiponectin, IL-6, and FE-1 levels in the studied groups were analyzed. Asprosin levels were significantly higher in Group 1 (T2DM and CP) and Group 2 (T2DM) compared to the control group. The highest asprosin levels were observed in Group 1 (10.06 ± 3.56 ng/ml), which were significantly higher compared to Group 2 (7.34 ± 2.08 ng/ml, $p < 0.001$) and the control group (2.81 ± 1.34 ng/ml, $p < 0.001$). Adiponectin levels were lower in Group 1 (2.80 ± 0.38 ng/ml) compared to Group 2 (3.29 ± 0.31 ng/ml, $p < 0.05$) and the control group (4.92 ± 0.37 ng/ml, $p < 0.001$). The differences were statistically significant. IL-6 levels were also highest in Group 1 (64.44 ± 4.35 pg/ml), significantly higher than in Group 2 (28.67 ± 3.05 pg/ml, $p < 0.001$) and the control group (3.10 ± 0.34 pg/ml, $p < 0.001$). FE-1 levels were lower in Group 1 (142.2 ± 6.3 μg/g) compared to Group 2 (192.7 ± 4.3 μg/g, $p < 0.001$) and the control group (210.2 ± 1.2 μg/g, $p < 0.001$). The differences were statistically significant.

The obtained results of asprosin, adiponectin, IL-6, and FE-1 levels in patients with T2DM and comorbid T2DM and CP indicate correlational relationships (mostly of moderate strength) between these indicators. The results are presented in Tables 2 and 3.

In the group of patients with comorbid T2DM and CP, significant correlation relationships were observed between asprosin and other studied indicators. Asprosin levels demonstrated a moderate negative correlation with adiponectin levels ($r = –0.42$; $p < 0.05$) and a moderate negative correlation with FE-1 levels ($r = –0.52$; $p < 0.01$). There was a moderate positive correlation between asprosin and IL-6 levels ($r = 0.49$; $p < 0.01$). Additionally, adiponectin levels exhibited a strong negative correlation with IL-6 levels ($r = –0.61$; $p < 0.01$) and a moderate positive correlation with FE-1 levels ($r = 0.41$; $p < 0.01$). IL-6 levels had a weak negative correlation with FE-1 levels ($r = –0.34$; $p < 0.05$).

In the group of patients with T2DM (n = 30), significant correlation relationships were observed between asprosin and other studied indicators. Asprosin levels demonstrated a moderate negative correlation with adiponectin levels ($r = –0.47$; $p < 0.05$) and a moderate negative correlation with FE-1 levels ($r = –0.44$; $p < 0.05$). There was a moderate positive correlation between asprosin and IL-6

Table 1. Asprosin, adiponectin, IL-6 and FE-1 levels in the studied groups

Indicator	Group 1 (T2DM and CP) (n = 70)	Group 2 (T2DM) (n = 30)	Control group (n = 20)
Asprosin, ng/ml	10.06 ± 3.56	7.34 ± 2.08*	2.81 ± 1.34*#
Adiponectin, ng/ml	2.80 ± 0.38	3.29 ± 0.31**	4.92 ± 0.37*#
IL-6, pg/ml	64.44 ± 4.35	28.67 ± 3.05*	3.10 ± 0.34*#
FE-1, μg/g	142.2 ± 6.3	192.7 ± 4.3*	210.2 ± 1.2*#

Note. The difference from the control group is statistically significant: * $p < 0.001$; ** $p < 0.05$.
The difference from the control group is statistically significant: # $p < 0.001$.

Table 2. Correlation between asprosin and other studied indicators in patients with comorbid T2DM and CP (n = 70)

Indicator	Asprosin, ng/ml	Adiponectin, ng/ml	IL-6, pg/ml	FE-1, μg/g
Asprosin, ng/ml	—	–0.42*	+0.49**	–0.52**
Adiponectin, ng/ml	–0.42*	—	–0.61**	0.41**
IL-6, pg/ml	+0.49**	–0.61**	—	–0.34*
FE-1, μg/g	–0.52**	0.41**	–0.34*	—

Note. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$.

Table 3. Correlation between asprosin and other studied indicators in patients with T2DM (n = 30)

Indicator	Asprosin, ng/ml	Adiponectin, ng/ml	IL-6, pg/ml	FE-1, μg/g
Asprosin, ng/ml	—	–0.47*	+0.51**	–0.44*
Adiponectin, ng/ml	–0.47*	—	–0.53**	+0.31*
IL-6, pg/ml	+0.51**	–0.53**	—	–0.32*
FE-1, μg/g	–0.44**	+0.31**	–0.32*	—

Note. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$.

levels ($r = 0.51$; $p < 0.01$). Additionally, adiponectin levels exhibited a strong negative correlation with IL-6 levels ($r = -0.53$; $p < 0.01$) and a moderate positive correlation with FE-1 levels ($r = 0.31$; $p < 0.05$). IL-6 levels had a weak negative correlation with FE-1 levels ($r = -0.32$; $p < 0.05$).

These findings indicate that asprosin is significantly correlated with several key metabolic and inflammatory markers in patients with comorbid T2DM and CP. Elevated asprosin levels are associated with decreased adiponectin and increased IL-6, which are both implicated in the pathogenesis of exocrine pancreatic insufficiency. These findings suggest a potential role for asprosin in the development of pancreatic dysfunction in T2DM patients with chronic pancreatitis [3, 8, 13].

Adipose tissue has been established as an endocrine organ that plays a regulatory role in metabolism and energy balance. Research has demonstrated that adipocyte-derived factors can modulate insulin action and inflammation [1]. Excess adipose accumulation is linked to insulin resistance, a key driver of T2DM. Consequently, obesity is associated with a range of metabolic disorders, including T2DM and metabolic syndrome.

The present study indicates that asprosin, an adipokine secreted by white adipose tissue, may contribute to the development of exocrine pancreatic insufficiency in patients with T2DM and chronic pancreatitis. Elevated asprosin has been associated with insulin resistance and impairment of pancreatic beta-cell function [13]. Furthermore, asprosin appears to have inflammatory effects, as evidenced by its positive correlation with interleukin-6 (IL-6) levels [11].

The observed negative correlation between asprosin and the FE-1 level, a marker of exocrine pancreatic function, suggests that asprosin may adversely impact pancreatic exocrine secretion. This is consistent with previous research demonstrating the deleterious effects of asprosin on pancreatic beta-cell function and the development of diabetic complications [3]. Notably, the inverse relationship between asprosin and adiponectin, an adipokine with anti-inflammatory and insulin-sensitizing properties, further supports the notion that asprosin contributes to the impairment of pancreatic function in this patient population [6].

In summary, the present study provides evidence that elevated asprosin, in conjunction with altered levels of adiponectin and interleukin-6, may be associated with the development of exocrine pancreatic insufficiency in patients with T2DM and chronic pancreatitis. These findings highlight the potential role of asprosin as a pathogenic factor and a potential therapeutic target in the management of pancreatic dysfunction in this patient population.

Conclusions

Thus, the analysis of the correlation relationships between asprosin, IL-6, adiponectin, and FE-1 levels in patients with T2DM and CP revealed:

1. The highest asprosin levels were noted in the group with comorbid T2DM and CP, significantly higher than in the group with isolated T2DM and the control group.
2. Significant moderate positive correlations were established between asprosin levels and IL-6 in both the group of patients with isolated T2DM and the group with combined T2DM and CP.
3. In the group of patients with isolated T2DM, significant moderate negative correlations were found between asprosin levels and adiponectin and FE-1.
4. In the group of patients with combined T2DM and CP, significant moderate negative correlations were observed between asprosin levels and adiponectin and FE-1.
5. The findings suggest that elevated asprosin levels are associated with increased inflammatory markers (IL-6) and decreased anti-inflammatory markers (adiponectin), as well as impaired exocrine pancreatic function (FE-1), indicating a complex interplay between metabolic and inflammatory pathways in these patients.

This study identifies substantial changes in the levels of the asprosin, the inflammatory cytokine interleukin-6, and adiponectin in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic pancreatitis. The observed associations between these biomarkers and exocrine pancreatic function underscore their potential involvement in the pathogenesis of these comorbid conditions, thereby warranting further research into their clinical applications as diagnostic and therapeutic targets.

Future studies should focus on elucidating the mechanisms by which asprosin, IL-6, and adiponectin influence pancreatic function and exploring potential therapeutic interventions that target these biomarkers to mitigate their adverse effects on both endocrine and exocrine pancreatic functions. Such interventions could significantly improve the management of patients with T2DM and comorbid CP, addressing both metabolic control and pancreatic health.

Conflicts of interest: none.

Authorship contributions: conception and design, critical revision of the article — L. V. Z.; acquisition of data, analysis and interpretation of data, drafting the article — M. A. M.

References

1. Abdella NA, Mojiminiyi OA. Clinical Applications of Adiponectin Measurements in Type 2 Diabetes Mellitus: Screening, Diagnosis, and Marker of Diabetes Control. Dis Markers. 2018 Jul 5;2018:5187940. doi: 10.1155/2018/5187940.
2. Andersen DK, Korc M, Petersen GM, et al. Diabetes, pancreatogenic diabetes, and pancreatic cancer. Diabetes. 2017;66(5):1103-10. https://doi.org/10.2337/db16-1477.
3. Farrag M, Ait Eldjoudi D, González-Rodríguez M, et al. Asprosin in health and disease, a new glucose sensor with central and peripheral metabolic effects. Front Endocrinol (Lausanne). 2023 Jan 5;13:1101091. doi: 10.3389/fendo.2022.1101091.
4. Ghodeif AO, Azer SA. Pancreatic Insufficiency. 2023 Jan 16. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan–. PMID: 32310386. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32310386.
5. Gillies N, Pendharkar SA, Asrani VM, Mathew J, Windsor JA, Petrov MS. Interleukin-6 is associated with chronic hyperglycemia and insulin resistance in patients after acute pancreatitis. Pancreatology. 2016;16(5):748-55. doi: 10.1016/j.pan.2016.06.661.
6. Goodarzi G, Setayesh L, Fadaei R, et al. Circulating levels of asprosin and its association with insulin resistance and renal function in patients with type 2 diabetes mellitus and diabetic nephropathy. Molecular Biology Reports. 2021;48(7):5443-50. https://doi.org/10.1007/s11033-021-06551-2.
7. Hart PA, Andersen DK, Petrov MS, Goodarzi MO. Distinguishing diabetes secondary to pancreatic diseases from type 2 diabetes mellitus. Current Opinion in Gastroenterology. 2021;37(5):520-5. https://doi.org/10.1097/mog.0000000000000754.
8. Hong T, Li JY, Wang YD, et al. High Serum Asprosin Levels Are Associated with Presence of Metabolic Syndrome. Int J Endocrinol. 2021 Mar 2;2021:6622129. doi: 10.1155/2021/6622129.
9. Kampoli A, Tousoulis D, Briasoulis A, et al. Potential pathogenic inflammatory mechanisms of endothelial dysfunction induced by type 2 diabetes mellitus. Current Pharmaceutical Design. 2011;17(37):4147-58. doi: 10.2174/138161211798764825.
10. Mohapatra S, Majumder S, Smyrk TC, et al. Diabetes mellitus is associated with an exocrine pancreatopathy. Pancreas. 2016;45(8):1104-10. doi: 10.1097/mpa.0000000000000609.
11. Naiemian S, Naeemipour M, Zarei M, et al. Serum concentration of asprosin in new-onset type 2 diabetes. Diabetol Metab Syndr. 2020 Jul 23;12:65. doi: 10.1186/s13098-020-00564-w.
12. Singh VK, Haupt ME, Geller DE, Hall JA, Quintana Diez PM. Less common etiologies of exocrine pancreatic insufficiency. World J Gastroenterol 2017; 23(39): 7059-7076. doi: 10.3748/wjg.v23.i39.7059.
13. Wang Y, Qu H, Xiong X, et al. Plasma Asprosin Concentrations Are Increased in Individuals with Glucose Dysregulation and Correlated with Insulin Resistance and First-Phase Insulin Secretion. Mediators Inflamm. 2018 Mar 20;2018:9471583. doi: 10.1155/2018/9471583.
14. Yuan M, Li W, Zhu Y, Yu B, Wu J. Asprosin: A Novel Player in Metabolic Diseases. Front Endocrinol (Lausanne). 2020 Feb 19;11:64. doi: 10.3389/fendo.2020.00064.

Л. В. Журавльова, М. А. Маркевич

Харківський національний медичний університет

Вплив аспросину, інтерлейкіну-6 і адипонектину на екзокринну недостатність підшлункової залози в пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу та хронічним панкреатитом

Екзокринна недостатність підшлункової залози (ЕНПЗ) — клінічний стан, який часто асоціюється з хронічним панкреатитом (ХП) і цукровим діабетом (ЦД) 2 типу, призводить до мальабсорбції та дефіциту харчування, що значною мірою впливає на якість життя пацієнтів. Установлено, що аспросин, глюкогенний білок, є ключовим учасником глікемічного обміну та хронічного запалення. Підвищений рівень аспросину разом зі змінами інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) і адипонектину можуть спричинити патофізіологію ЕНПЗ у пацієнтів із ЦД 2 типу та ХП.

Мета — дослідити рівень аспросину, ІЛ-6 і адипонектину та їхню кореляцію з екзокринною функцією підшлункової залози в пацієнтів із ЦД 2 типу та ХП.

Матеріали та методи. У дослідження було залучено 100 пацієнтів, які перебували на лікуванні в Харківській обласній клінічній лікарні в період із 2020 до 2022 р. Пацієнтів розподілили на дві групи: група 1—70 пацієнтів із поєднанням ЦД 2 типу і ХП, група 2—30 пацієнтів із ЦД 2 типу без ХП. Контрольну групу створено із 20 здорових осіб. Рівень аспросину, ІЛ-6 і адипонектину в крові вимірювали за допомогою імуноаналізів. Вміст фекальної еластази-1 (ФЕ-1) використовували для оцінки екзокринної функції підшлункової залози. Коефіцієнт кореляції Пірсона розраховували для визначення взаємозв'язків між зазначеними маркерами.

Результати. Рівень аспросину був значно вищим у групі 1 порівняно з групою 2 та контрольною групою, з найвищими показниками в пацієнтів із поєднанням ЦД 2 типу та ХП ((10,06 ± 3,56) нг/мл). Концентрація ІЛ-6 також була високою в групі 1 ((64,44 ± 4,35) пг/мл), що свідчило про значне запалення. Рівень адипонектину був нижчим у групі 1 ((2,80 ± 0,38) нг/мл), що корелювало з гіршими метаболічними профілями. Вміст ФЕ-1 був значно зниженим у групі 1 ((142,2 ± 6,3) мкг/г), що підтверджувало тяжку ЕНПЗ. Виявлено сильні кореляції між рівнями аспросину й ІЛ-6 ($r = 0,49$; $p < 0,01$), а також між рівнями аспросину та ФЕ-1 ($r = –0,52$; $p < 0,01$). У групі пацієнтів з ізольованим ЦД 2 типу зафіксовано помірні обернено пропорційні зв'язки між рівнями аспросину й адипонектину ($r = –0,47$; $p < 0,05$) та ФЕ-1 ($r = –0,44$; $p < 0,05$), у групі пацієнтів з поєднанням ЦД 2 типу і ХП — сильний обернено пропорційний зв'язок між адипонектином та ІЛ-6 ($r = –0,61$; $p < 0,01$).

Висновки. Підвищений рівнень аспросину в пацієнтів із ЦД 2 типу та ХП асоціюється з підвищеним запаленням та зниженою екзокринною функцією підшлункової залози. Значні кореляції між аспросином, ІЛ-6 та ФЕ-1 свідчать, що аспросин може бути клінічно значущим біомаркером для оцінки метаболічного та запального статусу в цих пацієнтів. Отримані дані свідчать про складну взаємодію між метаболічними та запальними шляхами в розвитку ЕНПЗ.

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, хронічний панкреатит, екзокринна недостатність підшлункової залози, аспросин.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

Zhuravlyova LV, Markevych MA. Impact of asprosin, interleukin-6, and adiponectin on exocrine pancreatic insufficiency in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic pancreatitis. Ukrainian Therapeutic Journal. 2024;3:20-24. http://doi.org/10.30978/UTJ2024-3-20.

DOI http://doi.org/10.30978/UTJ2024-3-25
УДК 616.36-003.826

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

Assessment of dietary intake in patients with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease using the Ukrainian version of the EPIC-Norfolk Food Frequency Questionnaire: A cross-sectional study

S. S. Shatylo [1, 2], **G. A. Solovyova** [1, 2], **K. L. Kvacheniuk** [1, 3]

[1] Bogomolets National Medical University, Kyiv
[2] Medical Centre «Universal Clinic *Oberig*», Kyiv
[3] Kyiv Municipal Consultative and Diagnostic Center

Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) is prevalent worldwide. Studies demonstrate a possible association between diet and MASLD. However, data regarding patients in Ukraine are lacking.

Objective — to study dietary habits and meeting recommended dietary intake in patients with MASLD.

Materials and methods. Adults with MASLD aged 18 years and older (n = 29) receiving care in outpatient settings who fully completed the adapted and validated Ukrainian version of the EPIC-Norfolk Food Frequency Questionnaire (FFQ) were included in the analysis. Liver steatosis was confirmed by ultrasound examination, and diagnosis of MASLD was based on the criteria defined by the American Association for the Study of Liver Diseases. As a reference for recommended dietary intake, data from the Dietary Guidelines for Americans, 2020—2025 years were used. FETA software was used to calculate nutrient data from the FFQ. The one-sample t-test, t-test, the one-sample signed rank sum test, and Mann-Whitney test were used to assess the differences between the sample and the reference data. The chi-squared test was used to analyse categorical data.

Results. The mean age of participants was 41.4 ± 12 years, 69 % of participants being female. The mean body mass index was 35.4 ± 7.9 kg/m^2. Participants consumed more protein, than recommended by current dietary recommendations. Women also tended to have higher energy intake and consume more fat, saturated fatty acids, and carbohydrates than recommended. The median fibre intake was 19.36 g (Q1; Q3 : 13.29; 26.45), which is lower than the recommended 14 g per 1000 kcal (p = 0.0015). Dietary intake of most vitamins and micronutrients was met. However, women and men consumed less than 600 IU of vitamin D daily. Among all patients with MASLD, sodium intake (3829.5 ± 1559.3 mg) was significantly higher than recommended (2300 mg, p < 0.0001). Approximately 62 % of participants take dietary supplements, with vitamin D being the most popular choice.

Conclusions. Our study showed that patients with MASLD in Ukraine tend to exceed recommended protein and sodium intake and, at the same time, have low fibre and Vitamin D consumption. High energy intake and saturated fatty acids consumption are also of concern.

Keywords:
dietary assessment, food frequency questionnaire, nutrient, MASLD, Ukraine.

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ
CORRESPONDING AUTHOR

Шатило Софія Сергіївна
аспірантка кафедри внутрішніх хвороб стоматологічного факультету
E-mail: dr.shatylo@gmail.com
http://orcid.org/0000-0001-6201-3710

Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) is considered to become one of the most common chronic liver diseases, and its prevalence is expected to increase [5]. Multiple studies have investigated the role of dietary habits in the development and progression of MASLD. The data demonstrated an association between higher energy intake and MASLD [20]. Ultra-processed foods, sugar-sweetened beverages, and saturated fats

Отримано • *Received*
15/07/2024
Прийнято до друку • *Accepted*
28/08/2024

are also believed to be the main contributors [16]. Drug development addressing inflammation and fibrosis progression in MASLD remains a challenge. On 14 March 2024, the U. S. Food and Drug Administration (FDA) approved resmetirom for the treatment of adults with non-cirrhotic non-alcoholic steatohepatitis (NASH) with moderate to advanced liver scarring (fibrosis), to be used along with diet and exercise [6]. However, lifestyle changes remain an effective part of treatment and should be recommended for patients with MASLD [5, 7]. In Ukraine, the actual data on dietary intake in patients with MASLD and their meeting the recommended dietary intake (RDI) are still lacking. A better understanding of the dietary intake of patients with MALSD is needed to improve the care for this population group, making this study important and relevant.

Objective — to study dietary habits and meeting recommended dietary intake in patients with MASLD.

Materials and methods

Participants

It was a cross-sectional study involving patients with MASLD. Participants were recruited from outpatients who received medical care in two medical centres in Kyiv, Ukraine: private medical centre «Universal Clinic «Oberig» and KNE «Kyiv Municipal Consultative and Diagnostic Center» from July 2023 to June 2024.

The inclusion criteria for participation in the study were as follows: adult patients aged 18 years and older, liver steatosis confirmed by ultrasound imaging and the recent diagnosis of MASLD (in the last 6 months). The diagnosis of MASLD was based on the criteria defined by the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), which are consistent with the EASL — EASD — EASO Clinical Practice Guidelines: hepatic steatosis identified by imaging or biopsy and at least one of five cardiometabolic risk factors: body mass index (BMI) ≥ 25 kg/m^2 or waist circumference (WC) > 94 cm (males) and > 80 cm (females); fasting serum glucose ≥ 5.6 mmol/L or 2-hour post-load glucose levels ≥ 7.8 mmol/L or HbA1c ≥ 5.7 % or type 2 diabetes or treatment for type 2 diabetes; blood pressure ≥ 130/85 mm Hg or specific antihypertensive treatment; plasma triglycerides ≥ 1.70 mmol/L or lipid-lowering treatment; plasma HDL ≤ 1.0 (males) and ≤ 1.3 mmol/L (females) or lipid-lowering treatment [5, 10].

The exclusion criteria were pregnancy, daily alcohol intake of more than 30 g per day for men and 20 g per day for women [5], acute or chronic liver diseases (hepatitis B, hepatitis C, etc.) other than MASLD, recent changes of dietary habits. We measured weight and height with further BMI calculation. We also collected information about the place of residency, smoking status and physical activity level of the participants.

The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki, and all participants gave informed consent. The study protocol was approved by the Ethic Committee of the Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine (Protocol No 152).

Food frequency questionnaire and recommended dietary intake

Dietary intake was assessed using the Ukrainian version of the food frequency questionnaire «the EPIC-Norfolk FFQ», which we previously adapted and validated for Ukrainian adults [17]. As a reference for RDI, we used data from the U. S. Department of Agriculture and the U. S. Department of Health and Human Services, Dietary Guidelines for Americans [14]. We set recommended dietary intake for macro- and micronutrients for each participant based on their age and sex. Estimated Calorie Needs were chosen based on age, sex and physical activity levels of each participant. As the Acceptable Macronutrient Distribution Range (AMDR) for fat intake ranges from 10 to 35 %, we used the highest value (35 %) as the threshold and previously set Estimated Calorie Needs for calculating the acceptable energy obtained from fat, which was further converted from kcal to grams of fat using the approximation that 1 g of fat equals 9 kcal of energy [13]. We calculated the reference for fibre intake according to the recommendation of eating 14 g of fibre per 1000 kcal [14]. The upper limit for saturated fatty acids (SFA) was set as < 10 % of daily energy intake (kcal) [14].

Statistical Analysis

Categorical variables were presented as the number of cases and percentages. Continuous variables were checked for normality using the Shapiro-Wilk test and histograms. Normally distributed continuous variables of the demographic data were presented as mean and ± standard deviation (SD). As some continuous variables of nutrients did not follow a normal distribution, we expressed data for nutrients in the table as median with 25th and 75th percentile (Q1 and Q3). The one-sample t-test and the one-sample signed rank sum test (depending on whether data were normally distributed or not) were used to assess the differences between the sample data and the test value (one reference value for all participants according to guidelines the U. S. Department of Agriculture and U. S. Department of Health and Human Services. Dietary Guidelines for Americans)

[14]. Mann-Whitney test (for non-normally distributed data) and t-test (for normally distributed data) were used to assess the differences between the sample data and the reference data (calculated for each participant). The chi-squared test was used to analyse categorical data. The sample size was defined as at least 24 participants, as it was recommended by J. C. Hall [9] with power set as 80 %, $p < 0.05$, and the null hypothesis that the mean difference in calorie intake is 500 kcal or less. Initially data were entered and encoded in Google and Excel sheets, then we used FETA software to calculate nutrient data from the FFQ [12]. A p-value < 0.05 was considered statistically significant. Data was analysed using MedCalc® Statistical Software 20.215.

Results

Among 40 patients, who filled inclusion criteria, 34 agreed to participate in the study and were given the Ukrainian version of FFQ. Four participants did not return the filled form. The results of 30 filled FFQ were further entered into Excel sheets and encoded. Then we used the FETA software to calculate nutrient and food group data from the FFQs. One participant, who did not fill the FFQ properly leading to a total energy intake lower than 800 kcal/day, was excluded. As a result, 29 participants who fully completed FFQ were included in the following analysis. The mean age of participants was 41.4 ± 12 years, with 69 % of participants being female. The mean BMI was 35.4 ± 7.9 kg/m^2. Table 1 summarizes the main socio-demographic and clinical characteristics of participants.

Table 1. The main socio-demographic and clinical characteristics of participants

Characteristics	Value
Age, years	41.4 ± 12
Female Male	20 (69 %) 9 (31 %)
Smokers	9 (31 %)
Residence	
City/town	24 (82.8 %)
Village	5 (17.2 %)
BMI, kg/m^2	35.4 ± 7.9
BMI category, kg/m^2	
< 25	0
25 to < 30	9 (31 %)
30 to < 35	6 (21 %)
35 to < 40	7 (24 %)
≥ 40	7 (24 %)
Physical activity	
Sedentary	19 (65 %)
Light activity	8 (28 %)
Active	2 (7 %)

Note. Categorical variables are presented as the number of cases and percentage, while quantitative indicators are presented as Mean ± SD.

Both men (112.46 g vs 56 g, p = 0.01) and women (127.68 g vs 46 g, p < 0.0001) consumed more protein than recommended by current dietary recommendations [8]. Women also consumed more saturated fat than the threshold of 10 % of daily energy intake. Daily intake of fibre was lower in both women and men. The median of fibre intake was 19.36 g (Q1; Q3 : 13.29; 26.45), which was lower than the recommended 14 g per 1000 kcal (median 31.74 g, Q1; Q3 : 21.63; 36.33; p = 0.0015). Dietary intake of most vitamins and micronutrients was met. However, women as well as men consumed less than 600 IU of vitamin D daily. Detailed data of macronutrient and micronutrient intake, meeting the dietary guidelines recommendation are summarised in Table 2. Patients with MASLD consumed higher sodium amounts than recommended. Among all patients with MASLD sodium intake (3829.5 ± 1559.3 mg) was significantly higher than recommended (2300 mg, p < 0.0001). This finding can be also supported by the fact that approximately 90 % of participants always add salt during cooking their food and there were no differences between sexes. Nearly 52 % of participants constantly or very often took dietary supplements, 10 % used them periodically, and 38 % did not take any. There was no difference between the sexes (p = 0.6337, chi-square test). The frequency of dietary supplement use depending on the living area is shown in Figure. Among patients who used dietary supplements, most (approximately 61 %) consumed at least two different supplements. Nearly 40 % of the participants reported the use of three different types of dietary supplements. Vitamin D was the most popular choice, which was mentioned by 83 % of participants, 39 % mentioned using marine fish oil and/or omega-3 fatty acids. The use of vitamin C, magnesium, zinc, and multivitamin complexes has also been reported.

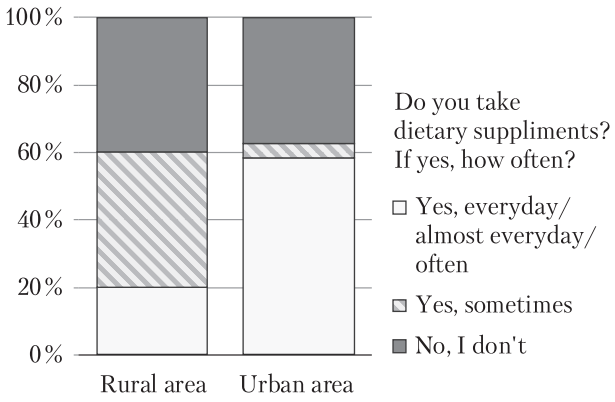
Discussion

Our results demonstrating higher energy intake by patients with MASLD are in agreement with those of other similar studies [1, 15, 20]. Stratified analysis shown higher carbohydrates, fat, saturated fat and sodium intake by woman than recommended. In contrast, the dietary recommendations for fibre intake were not met. Both women and men consumed significantly lower amounts of fibre which is consistent with the results of multiple studies in different countries [1, 2, 13].

Table 2. Daily intake of macronutrient and micronutrients in patients with MASLD

Indicator	All participants	Men		Women	
		RDI		RDI	
Energy, kcal	2267 (1545—2595)	2400	1655 (1386—2605)	1800	2377 (1705—2596)*
Protein, g	116.5 (73.5—150.1)	56.0	112.5 (65.5—156.6)**	46.0	127.7 (74.5—150.5)***
Fat, g	89.49 (64.41—124.2)	93.33	80.43 (57.92—94.15)*	70.00	92.85 (72.01—126.2)*
MUFA, g	36.58 (26.04—47.07)	–	32.29 (21.93—44.23)	-	38.01 (26.55—49.76)
PUFA, g	15.03 (10.18—18.53)	–	14.69 (9.85—17.05)	-	15.76 (9.90—20.28)
SFA, g	29.60 (20.90—44.76)	18.39	21.76 (19.01—34.21)	26.41	34.44 (25.27—45.16)**
Cholesterol, mg	467.1 (331.1—657.2)	–	467.1 (317.6—617.0)	-	492.4 (330.9—658.0)
Carbohydrates, g	220.3 (151.0—299.9)	130.0	237.5 (109.5—286.1)	130.0	217.6 (159.7—302.5)***
Fructose, g	17.24 (13.69—29.72)	–	14.53 (11.92—16.58)	-	22.20 (17.01—37.79)
Dietary fibre, g	19.36 (13.29—26.45)	23.17	16.00 (11.78—20.26)*	33.28	22.05 (13.72—31.50)*
Total sugars, g	92.8 (59.8—127.5)	–	58.4 (52.4—106.5)	-	97.4 (69.8—156.4)
Thiamine, mg	1.75 (1.22—2.16)	1.20	1.79 (0.88—2.46)	1.10	1.66 (1.28—2.10)***
Riboflavin, mg	1.92 (1.21—2.39)	1.30	1.40 (1.10—1.77)	1.10	2.02 (1.33—2.53)***
Niacin, mg	30.98 (20.05—38.50)	16.00	30.98 (19.56—46.71)**	14.00	30.57 (20.32—37.60)***
Pyridoxine, mg	2.51 (1.56—3.23)	1.30	2.28 (1.58—3.31)**	1.30	2.59 (1.50—3.27)***
Vitamin B_{12}, mcg	8.58 (5.31—14.50)	2.40	8.58 (3.66—12.71)**	2.40	9.86 (6.56—14.75)***
Total folate, mcg	333.2 (220.7—443.5)	400.0	231.7 (194.1—313.8)**	400.0	392.8 (231.1—542.4)
Vitamin C, mg	145.35 (76.42—221.74)	90.0	75.70 (50.71—125.68)	75.00	174.57 (91.22—277.06)***
Vitamin D, mcg	3.35 (2.04—5.69)	15.00	2.79 (2.09—6.09)***	15.00	3.36 (2.04—5.24)***
Vitamin E, mg	12.30 (9.86—17.66)	15.00	10.24 (9.05—12.21)**	15.00	13.79 (10.41—20.32)
Iron, mg	13.98 (9.66—16.72)	8.00	11.94 (9.60—15.60)**	14.65	14.65 (9.66—17.50)
Calcium, mg	851.4 (516.0—1185)	1000	576.1 (421.1—855.6)	1000	1021.9 (746.0—1274)
Magnesium, mg	381.7 (237.5—438.2)	420.0	275.8 (237.5—438.2)	320.0	382.1 (254.2—449.5)
Zinc, mg	12.83 (7.95—14.78)	11.00	11.67 (8.38—15.70)	8.00	12.99 (7.88—14.41)**
Sodium, mg	4518 (2430—4949)	2300	3800 (2111—4765)	2300	4548 (2564—4967)***
Potassium, mg	3420 (2724—4877)	3400	3158 (2666—3783)	2600	3983 (2658—5169)**

Note. Variables are presented as Median (Q1— Q3).
RDI is based on the US Department of Agriculture and US Department of Health and Human Services. Dietary Guidelines for Americans.
MUFA: monounsaturated fatty acids; PUFA: polyunsaturated fatty acids; SFA: saturated fatty acids.
Vitamin D RDI 600 IU = 15 mcg.
The difference from RDI is statistically significant: * $p < 0.05$; ** $p \leq 0.01$; *** $p < 0.001$.



Timeline: within the past twelwe months. $p = 0.0425$, χ^2 test.

Figure. Dietary supplement usage frequency depending on living area in patients with MASLD

Our data demonstrating that low vitamin D intake is consistent with the results of a study conducted in Canada, which demonstrated that patients with MASLD vitamin D intake had a lower RDI in 100 % of both men and women [1]. This is also supported by a meta-analysis showinag that patients with MASLD have decreased serum 25(OH)D levels [4].

The role of high sodium intake and the onset of MASLD remains unclear. Even so, some studies have demonstrated a high sodium intake in patients with MASLD, which is in line with our findings [18]. In addition, a study conducted in Korea examined the sex-specific association between sodium intake and the risk of MASLD and found that the estimated 24-h urinary sodium excretion levels were positively associated with the incidence of MASLD in

all subjects. Furthermore, upon sex stratification, a significant relationship was observed in females but not in males [11].

Considering the relatively high rate of dietary supplement consumption among patients with MASLD, attention should be paid to the amount and type of supplements consumed. For example, additional vitamin D supplementation may seem reasonable in some cases as defined by the Endocrine Society [3]. However, large amounts of different dietary supplements pose a risk of drug-induced liver injury (DILI) development [8], making relevant questions about dietary supplement usage and reviewing them with the help of LiverTox (National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases) as needed.

This study has some limitations. Despite our efforts to involve more men in this study, owing to the ongoing war in Ukraine, it was difficult to achieve. In addition, the total energy intake of men was lower than we expected. This may be explained by underreporting, which is considered a particular issue with self-reported data, especially among obese participants [19]. Nevertheless, our study has several strengths. To the best of our knowledge, this is the first study to use a validated FFQ to assess dietary intake in Ukrainian adults with MASLD. Furthermore, we investigated whether patients with MASLD met the current dietary recommendations for most nutrients. We detected increased consumption of protein and sodium. At the same time, patients did not meet RDIs for fibre and vitamin D. Hence, these findings can be used in clinical practice to provide more precise recommendations for this category of patients.

Conclusions

Our study showed higher protein and sodium intakes in patients diagnosed with MASLD in Ukraine. Women also tend to have a higher energy intake and consume more fat, SFA, and carbohydrates than those recommended by the current guidelines. In contrast, patients did not meet the daily requirements for fibre and vitamin D. Relatively high rates of dietary supplement consumption are also a concern. Finding opportunities to attract more males in similar research remains valid. These results can be used in clinical settings to advise patients with MASLD to pay attention to daily energy and macronutrient intake, reduce the amount of sodium consumed, and prefer foods with higher fibre and vitamin D contents.

Acknowledgements

We thank all the participants who played a crucial role in making this study possible.

We express our sincere thanks to the MRC Epidemiology Unit University of Cambridge School of Clinical Medicine for the opportunity to use the EPIC-Norfolk FFQ and FETA software.

This study is the part of the research of the Department of Internal Medicine, Faculty of Dentistry, Bogomolets National Medical University — Pathogenetic mechanisms, disease course, diagnostic process, and treatment of diseases of internal organs in multimorbidity.

Conflicts of interest: none.

Authorship contributions: conception and design – S.S.S., G.A.S.; acquisition, analysis and interpretation of data — S.S.S., G.A.S., K.L.K.; drafting the article — S.S.S.; critical revision of the article — G.A.S., K.L.K.

References

1. Aktary ML, Eller LK, Nicolucci AC, Reimer RA. Cross-sectional analysis of the health profile and dietary intake of a sample of Canadian adults diagnosed with non-alcoholic fatty liver disease. Food Nutr Res. 2020 Sep 18;64. doi: 10.29219/fnr.v64.4548. PMID: 33061886; PMCID: PMC7534951.
2. Chen X, Fu L, Zhu Z, Wang Y. Exploring the association between dietary fiber intake and hepatic steatosis: insights from NHANES. BMC Gastroenterology. 2024;24(1):160. doi: https://doi.org/10.1186/s12876-024-03256-1.
3. Demay MB, Pittas AG, Bikle DD, Diab DL, Kiely ME, Lazaretti-Castro M, Lips P, Mitchell DM, Murad MH, Powers S, Rao SD, Scragg R, Tayek JA, Valent AM, Walsh JME, McCartney CR. Vitamin D for the Prevention of Disease: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2024 Jul 12;109(8):1907-1947. doi: 10.1210/clinem/dgae290.
4. Eliades M, Spyrou E, Agrawal N, Lazo M, Brancati FL, Potter JJ, Koteish AA, Clark JM, Guallar E, Hernaez R. Meta-analysis: vitamin D and non-alcoholic fatty liver disease. Aliment Pharmacol Ther. 2013 Aug;38(3):246-54. doi: 10.1111/apt.12377. Epub 2013 Jun 20. PMID: 23786213.
5. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO); Tacke F, Horn P, Wai-Sun Wong V, Ratziu V, Bugianesi E, Francque S, Valenti L, Roden M, Schick F, Yki-Järvinen H, Gastaldelli A, Vettor R, Gema F, Dicker D. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the Management of Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD). Obes Facts. 2024;17(4):374-444. doi: 10.1159/000539371. Epub 2024 Jun 7.
6. FDA 2024. FDA Approves First Treatment for Patients with Liver Scarring Due to Fatty Liver Disease.
7. Fernández T, Viñuela M, Vidal C, Barrera F. Lifestyle changes in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2022 Feb 17;17(2):e0263931. doi: 10.1371/journal.pone.0263931.
8. Fontana RJ, Liou I, Reuben A, Suzuki A, Fiel MI, Lee W, Navarro V. AASLD practice guidance on drug, herbal, and dietary supplement-induced liver injury. Hepatology. 2023 Mar 1;77(3):1036-1065. doi: 10.1002/hep.32689. Epub 2023 Feb 17. PMID: 35899384; PMCID: PMC9936988.

9. Hall JC. A method for the rapid assessment of sample size in dietary studies. Am J Clin Nutr. 1983 Mar;37(3):473-7. doi: 10.1093/ajcn/37.3.473. PMID: 6338695.
10. Kanwal F, Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Rinella ME. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: Update and impact of new nomenclature on the American Association for the Study of Liver Diseases practice guidance on nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology. 2024 May 1;79(5):1212-1219. doi: 10.1097/HEP.0000000000000670. Epub 2023 Nov 9.
11. Lee J, Lee J-Y, Yang Y-J. Sex-specific association between sodium intake estimated by 24-hour urinary sodium excretion and nonalcoholic fatty liver disease: the community-based prospective cohort study. Nutrients. 2024;16(4). doi: https://doi.org/10.3390/nu16040548.
12. Mulligan AA, Luben RN, Bhaniani A, Parry-Smith DJ, O'Connor L, Khawaja AP, Forouhi NG, Khaw KT; EPIC-Norfolk FFQ Study. A new tool for converting food frequency questionnaire data into nutrient and food group values: FETA research methods and availability. BMJ Open. 2014 Mar 27;4(3):e004503. doi: 10.1136/bmjopen-2013-004503. PMID: 24674997; PMCID: PMC3975761.
13. National Research Council (US) Committee on Diet and Health 1989. Calories: Total macronutrient intake, energy expenditure, and net energy stores. National Academies Press.
14. Phillips JA. Dietary Guidelines for Americans, 2020-2025. Workplace Health Saf. 2021 Aug;69(8):395. doi: 10.1177/21650799211026980. PMID: 34279148.
15. Properzi C, Adams LA, Lo J, Sherriff JL, Jeffrey GP, O'Sullivan TA. Higher Overall Intakes Are the Defining Feature of Dietary Intakes in NAFLD and Compared to the General Population. Nutrients. 2023 Jun 8;15(12):2669. doi: 10.3390/nu15122669.
16. Romero-Gómez M, Zelber-Sagi S, Martín F, Bugianesi E, Soria B. Nutrition could prevent or promote non-alcoholic fatty liver disease: an opportunity for intervention. BMJ. 2023 Oct 9;383:e075179. doi: 10.1136/bmj-2023-075179.
17. Shatylo S, Solovyova G. Adaptation and validation of the EPIC-Norfolk food frequency questionnaire for assessing dietary intake in Ukrainian adults. BMJ Nutr Prev Health. 2024 May 6;7(1):160-165. doi: 10.1136/bmjnph-2023-000703.
18. Da Silva Ferreira G, Catanozi S, Passarelli M. Dietary Sodium and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review. Antioxidants (Basel). 2023 Feb 28;12(3):599. doi: 10.3390/antiox12030599. PMID: 36978847; PMCID: PMC10045331.
19. Trijsburg L, Geelen A, Hollman PC, et al. BMI was found to be a consistent determinant related to misreporting of energy, protein and potassium intake using self-report and duplicate portion methods. Public Health Nutr. 2017 Mar;20(4):598-607. doi: 10.1017/S1368980016002743. Epub 2016 Oct 11. P
20. Tsompanaki E, Thanapirom K, et al. Systematic Review and Meta-analysis: The Role of Diet in the Development of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2023 Jun;21(6):1462-1474.e24. doi: 10.1016/j.cgh.2021.11.026. Epub 2021 Nov 25. PMID: 34838723.

С. С. Шатило [1, 2], Г. А. Соловйова [1, 2], К. Л. Кваченюк [1, 3]

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

[2] Медичний центр «Універсальна клініка „Оберіг"», Київ

[3] КНП «Київський міський консультативно-діагностичний центр»

Оцінка харчування в пацієнтів з метаболічно-асоційованою стеатотичною хворобою печінки за допомогою української версії опитувальника EPIC-Norfolk Food Frequency Questionnaire: крос-секційне дослідження

Метаболічно-асоційована стеатотична хвороба печінки (МАСХП), поширена в усьому світі. Дослідження демонструють можливий зв'язок між дієтою та МАСХП. Однак даних щодо пацієнтів в Україні бракує.

Мета — вивчити харчові звички та дотримання рекомендованих дієтичних норм у пацієнтів з МАСХП.

Матеріали та методи. Проаналізовано дані 29 пацієнтів із МАСХП віком понад 18 років, які отримували медичну допомогу в амбулаторних умовах і повністю заповнили адаптовану й валідовану українську версію опитувальника the EPIC-Norfolk Food Frequency Questionnaire (FFQ). Стеатоз печінки підтверджено за допомогою ультразвукового дослідження, діагноз МАСХП установлено на основі критеріїв Американської асоціації з вивчення захворювань печінки. Для визначення рекомендованих дієтичних норм використано дані з «Дієтичних рекомендацій для американців, 2020—2025 рр.». Дані щодо нутрієнтів з FFQ розраховано за допомогою програмного забезпечення FETA. Для оцінки відмінностей між вибіркою та референтними даними використовували t-критерій Стьюдента (для однієї вибірки та для двох вибірок), одновибірковий критерій знакових рангів Вілкоксона та тест Манна—Уїтні. Для аналізу категоріальних даних застосовували тест χ^2.

Результати. Середній вік учасників становив (41,4 ± 12,0) року, 69 % учасників були жінками. Середній індекс маси тіла — (35,4 ± 7,9) кг/м^2. Учасники споживали більше білка, ніж рекомендовано сучасними дієтичними рекомендаціями. Жінки також мали тенденцію до вищого споживання енергії, жирів, насичених жирів і вуглеводів, ніж рекомендовано. Медіана споживання клітковини становила 19,36 г (міжквартильний розмах — 13,29; 26,45), що нижче рекомендованих 14 г на 1000 ккал ($p = 0{,}0015$). Дієтичні норми споживання більшості вітамінів та мікроелементів були дотримані. Однак жінки та чоловіки споживали менше 600 МО вітаміну D на добу. У всіх пацієнтів із МАСХП споживання натрію ((3829,5 ± 1559,3) мг) було значно вищим, ніж рекомендовано (2300 мг, $p < 0{,}0001$). Близько 62 % учасників приймали дієтичні добавки, найпопулярнішим з яких був вітамін D.

Висновки. Дослідження продемонструвало, що пацієнти з МАСХП в Україні зазвичай перевищують рекомендоване споживання білка та натрію, але мають низьке споживання клітковини й вітаміну D. Викликає занепокоєння висока калорійність раціону та споживання насичених жирів.

Ключові слова: оцінка раціону харчування, опитувальник частоти харчування, поживні речовини, МАСХП, Україна.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

Shatylo SS, Solovyova GA, Kvacheniuk KL. Assessment of dietary intake in patients with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease using the Ukrainian version of the EPIC-Norfolk Food Frequency Questionnaire: A cross-sectional study. Ukrainian Therapeutic Journal. 2024;3:25-30. http://doi.org/10.30978/UTJ2024-3-25.

DOI http://doi.org/10.30978/UTJ2024-3-31
УДК 616.1-008.9-07-085:355.3

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

Скринінг найпоширеніших кардіометаболічних захворювань на підставі оцінки чинників ризику серед військовослужбовців

О. В. Колеснікова[1],
І. І. Кириченко[2],
А. О. Радченко[1],
О. Є. Запровальна[1],
Н. Ю. Ємельянова[1]

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

[2] Військово-медичний клінічний центр Північного регіону Міністерства оборони України, Харків

Мета — оцінити поширеність основних кардіометаболічних захворювань, визначити їхні чинники ризику та зіставити з метаболічними порушеннями та індикаторами стресу у військовослужбовців.

Матеріали та методи. У дослідження було залучено 74 чоловіків-військовослужбовців. Середній вік — 43,4 [31,4; 50,6] року. Серед обстежених частка осіб з артеріальною гіпертензією (АГ) становила 51,4 %, з дисліпідемією (ДЛ) — 75,7 %, з метаболічно-асоційованою стеатотичною хворобою печінки (МАСХП) — 48,6 %, з надлишковою масою тіла або ожирінням — 51,4 %. Розподіл на групи проводили залежно від кількості наявних кардіометаболічних захворювань: група 1 (порівняння) — 14 (18,9 %) пацієнтів без АГ, ДЛ та МАСХП, група 2 — 32 (43,2 %) пацієнти з 1 — 2 зазначеними кардіометаболічними захворюваннями, група 3—28 (37,8 %) пацієнтів із коморбідною патологією (АГ, ДЛ та МАСХП). Оцінювали антропометричний профіль, традиційні клініко-біохімічні показники. Вміст у крові індикаторів стресу (дегідроепіандростерон-сульфат (ДГЕА-С) і кортизол), а також маркера окисного стресу 8-ОН-дезоксигуанозину (8-ОН-ДГ) визначали імуноферментним методом.

Результати. Серед обстежених військовослужбовців із АГ вдвічі частіше реєстрували надлишкову масу тіла/ожиріння ($p = 0{,}003$, $\chi^2 = 9{,}110$), у 3,3 разу частіше — МАСХП ($p = 0{,}0001$, $\chi^2 = 19{,}598$) та в 1,7 разу частіше ДЛ ($p = 0{,}0001$, $\chi^2 = 15{,}418$). Серед військовослужбовців із МАСХП втричі частіше мала місце надмірна маса тіла/ожиріння ($p = 0{,}0001$, $\chi^2 = 19{,}598$), в 1,6 разу частіше — ДЛ ($p = 0{,}0001$, $\chi^2 = 13{,}416$). Військовослужбовці з більшою кількістю кардіометаболічних захворювань були статистично значущо старшими ($p = 0{,}003$). У групі 3 21,4 % військовослужбовців мали нормальний індекс маси тіла, тоді як у групі 1 28,6 % осіб мали надлишкову масу тіла або ожиріння ($p = 0{,}001$). Збільшення кількості кардіометаболічних захворювань супроводжувалося суттєвим зменшенням частки скелетної мускулатури ($p = 0{,}039$ для групи 1 порівняно з групою 2; $p = 0{,}001$ для групи 1 порівняно з групою 3; $p = 0{,}001$ для групи 2 порівняно з групою 3). Військовослужбовці групи 3 порівняно з групами 1 та 2 мали статистично значущо вищі показники індексу маси тіла, обводу талії (ОТ) і стегон, більшу частку загального жиру та меншу частку скелетної мускулатури ($p = 0{,}001$ для всіх пар порівнянь). Найвищі рівні аспартатамінотрансферази (АСТ), аланінамінотрансферази (АЛТ), сечової кислоти (СК) та найнижчу величину співвідношення АСТ/АЛТ зареєстрували в групі 3 порівняно з групою 1 (відповідно $p = 0{,}002$; $p = 0{,}0001$; $p = 0{,}001$; $p = 0{,}0001$) та групою 2 ($p = 0{,}0001$; $p = 0{,}0001$; $p = 0{,}0001$; $p = 0{,}0001$). У військовослужбовців групи 3 порівняно з групою 1 був статистично значущо меншим вміст лужної фосфатази ($p = 0{,}048$). Виявлено погіршення ліпідного профілю зі збільшенням кількості кардіометаболічних захворювань: у групі 3 статистично значущо вищими були показники загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїнів дуже низької густини (ХС ЛПДНГ) та низької густини порівняно з групою 1 (відповідно $p = 0{,}0001$; $p = 0{,}0001$; $p = 0{,}0001$; $p = 0{,}007$) та групою 2 ($p = 0{,}0001$; $p = 0{,}024$; $p = 0{,}002$; $p = 0{,}005$). У групі 2 порівняно з групою 1 вищим був рівень ТГ ($p = 0{,}0001$) і ХС ЛПДНГ ($p = 0{,}0001$). Суттєво нижчим був вміст ДГЕА-С у групі 3 порівняно з групою 1 ($p = 0{,}019$), але відмінностей за рівнем кортизолу не виявлено. Статистично значущо нижчим був вміст 8-ОН-ДГ у групах 2 ($p = 0{,}003$) та 3 ($p = 0{,}019$) порівняно з групою 1. Кореляційний аналіз даних виявив, що рівень стресових гормонів мав обернено пропорційний зв'язок із показниками ОТ ($p = 0{,}016$), АСТ ($p = 0{,}004$), АЛТ ($p = 0{,}021$), загального

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ
CORRESPONDING AUTHOR

Колеснікова Олена Вадимівна

д. мед. н., проф., заступник директора з наукової роботи, зав. відділу вивчення процесів старіння і профілактики метаболічно-асоційованих захворювань

E-mail: kolesnikova1973@gmail.com

http://orcid.org/0000-0001-5606-6621

Отримано • *Received*
03/06/2024

Прийнято до друку • *Accepted*
27/07/2024

білірубіну (p = 0,033), СК (p = 0,002), глікованого гемоглобіну (HbA1c) (p = 0,024), ЗХС (p = 0,002), ТГ (p = 0,001), ХС ЛПДНГ (p = 0,001).

Висновки. Серед військовослужбовців значно поширені кардіометаболічні захворювання, частим явищем є наявність коморбідності, що значно підвищує кардіоваскулярний ризик і зумовлює потребу в оптимізації лікувально-профілактичних методів для виявлення та корекції кардіометаболічних захворювань. Збільшення кількості кардіометаболічних захворювань асоціюється з більшим віком, погіршенням антропометричного статусу, печінкових проб, збільшенням рівня СК, погіршенням ліпідного профілю. У військовослужбовців із кардіометаболічною коморбідністю ДГЕА-С можна розглядати як індикатор хронічного стресу. Необхідно проводити моніторинг і вчасну корекцію ОТ, вмісту АСТ, АЛТ, загального білірубіну, СК, HbA1c, ЗХС, ТГ і ХС ЛПДНГ у військовослужбовців через зв'язок цих показників зі стресом для профілактики кардіометаболічних захворювань.

Ключові слова:
військовослужбовці, кардіометаболічні захворювання, стрес, кортизол, дегідроепіандростерон, 8-ОН-дезоксигуанозин

За даними щорічного звіту МОЗ України, у 2023 р. кардіометаболічні захворювання були однією з провідних причин захворюваності та смертності в країні [2]. Серцево-судинні захворювання (ССЗ), серед яких артеріальна гіпертензія (АГ) є однією з найпоширеніших патологій, — основна причина смерті (близько 64 % від усіх смертей). За результатами опитування «Оцінка стану діабетичної допомоги в Україні 2023 р.» серед осіб віком 20—79 років, на цукровий діабет хворіють 9,6 % чоловіків та 9,0 % жінок [1]. Близько половини дорослого населення України має надлишкову масу тіла, що є чинником ризику розвитку як ССЗ, так і діабету. До інших поширених кардіометаболічних порушень, що також є чинниками ризику виникнення ССЗ, належать дисліпідемія (ДЛ) та метаболічно-асоційована стеатотична хвороба печінки (МАСХП) [3]. Вважають, що 20—40 % осіб із кардіометаболічними захворюваннями мають ДЛ, яка є основним чинником ризику розвитку ССЗ, особливо атеросклеротичного генезу. Поширеність МАСХП в Україні серед дорослого населення становить 20—40 %. Це захворювання тісно пов'язане з ожирінням, інсулінорезистентністю, ДЛ і АГ, найчастіше трапляється в осіб із надмірною масою тіла та цукровим діабетом 2 типу. Тому в Україні як первинна, так і вторинна профілактика кардіометаболічних захворювань має важливе значення.

В умовах війни збільшуються поширеність і виразність чинників ризику розвитку ССЗ, а також асоційованих метаболічних ускладнень [18]. Під час війни доступ до медичної допомоги, якісної їжі, фізичної активності та нормальних умов життя обмежений. Нерегулярне харчування, вживання висококалорійних продуктів, недостатня тривалість сну та фізична перевтома можуть призводити до порушень метаболічного статусу. За даними різних досліджень, найнесприятливіші зміни способу життя — у військовослужбовців, тому серед цієї категорії населення суттєво збільшуються кардіометаболічні ризики, що потребує додаткового моніторингу та оптимізації лікувально-профілактичних заходів [6, 12, 15]. Якщо корекцію високого ризику розвитку ССЗ (наприклад, цукрового діабету), які асоціюються зі значним підвищенням смертності, зазвичай проводять одразу після виявлення, то особи з кардіоваскулярним ризиком низької градації часто не є прихильними до лікування. Оцінка поширеності та виразності кардіометаболічних порушень серед військовослужбовців може підвищити ефективність лікувально-профілактичних заходів, спрямованих на зниження ризику розвитку ССЗ.

Водночас тривалі психологічні та фізичні навантаження, з якими стикаються військовослужбовці, також призводять до розвитку стрес-індукованих змін в організмі [9, 14, 22]: зміни регуляції серцево-судинної системи, наприклад, підвищення артеріального тиску, порушення метаболізму і підвищення ризику прогресування наявних кардіометаболічних захворювань. Тривалий стрес може також спричинити зростання рівня кортизолу, що призводить до відкладання жирової тканини, порушення ліпідного профілю та інших метаболічних порушень. Тому дослідження стресових чинників та їх зв'язку з кардіометаболічним статусом військовослужбовців може стати корисним інструментом для вчасної діагностики й ефективного лікування наявних кардіометаболічних станів.

Основними індикаторами стресу є рівні кортизолу й адренокортикотропного гормону (АКТГ) у крові [7, 8, 17]. Кортизол, гормон, що виробляється надниркovими залозами у відповідь на стрес, відіграє ключову роль у регуляції обміну речовин, імунної системи та підтримці рівня

глюкози. Гормон АКТГ, який продукує гіпофіз, стимулює секрецію кортизолу та є важливим показником активації осі гіпоталамус-гіпофіз-надниркові залози. Військовослужбовці, особливо ті, що страждають на посттравматичний стресовий розлад, мають тенденцію до порушень у системі гіпоталамус-гіпофіз-надниркові залози, що може виявлятися як підвищенням, так і зниженням рівня кортизолу через хронічний стрес. Це вказує на те, що кортизол і АКТГ є важливими маркерами для дослідження як гострого, так і хронічного стресу у військовослужбовців. Іншим стресовим гормоном є дегідроепіандростерон (ДГЕА) [4], який зазвичай розглядають як біомаркер гострого стресу. Вміст ДГЕА підвищується після гострого психічного стресу незалежно від його типу та тривалості та є порівнянним у крові та слині, що може бути корисним для виявлення таких порушень у військовослужбовців, але підвищення рівня ДГЕА є короткочасним (1 рік), що ускладнює його оцінку та, відповідно, практичну значущість [10]. За даними дослідження A.- K. Lennartsson та співавт. (2022), ефективним індикатором із відомих стрес-гормонів є анаболічний гормон дегідроепіандростерону сульфат (ДГЕА-С). ДГЕА-С, як і ДГЕА, виробляється у відповідь на АКТГ і вивільняється в кров паралельно з гормоном стресу кортизолом. Автори продемонстрували, що група пацієнтів з високим рівнем стресу мала значно нижчу реакцію ДГЕА-С (на 40 % нижче), ніж група з низьким стресом, тоді як за вмістом ДГЕА, кортизолу й АКТГ групи не відрізнялися. Також показано, що зменшення виробництва ДГЕА-С може бути проміжною патогенетичною ланкою між тривалим стресом і поганим здоров'ям [20]. Відомо, що зміни рівня стресових гормонів можуть відбуватися під впливом метаболічних порушень (ожиріння, ДЛ тощо). Однак, даних щодо цього мало, особливо у військовослужбовців або ветеранів.

Відомо, що розвиток стресу, як гострого, так і хронічного, на клітинному рівні супроводжується окисно-відновними порушеннями. Розвиток окисного стресу разом із формуванням запалення низьких градацій є ключовим патогенетичним механізмом розвитку кардіометаболічних захворювань [16, 23]. Тому не можна виключати, що наслідки впливу стресових чинників на метаболічний статус осіб із наявними кардіометаболічними захворюваннями можуть бути виразнішими, ніж в осіб без цих захворювань.

Мета роботи — оцінити поширеність основних кардіометаболічних захворювань, визначити їхні чинники ризику та зіставити з метаболічними порушеннями та індикаторами стресу у військовослужбовців.

Матеріали та методи

У дослідження було залучено 74 чоловіків-військовослужбовців, які проходили амбулаторне або стаціонарне лікування в ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України» протягом 2023 р. Середній вік пацієнтів — 43,4 [31,4; 50,6] року, мінімальний — 22,8 року, максимальний — 58,2 року.

Розподіл на групи проводили залежно від результатів скринінгу кардіометаболічних захворювань (АГ, МАСХП і ДЛ) (рис. 1). Антропометричний профіль військовослужбовців, зокрема наявність надлишкової маси тіла та ожиріння, вважали чинником кардіометаболічного ризику, але не враховували при розподілі в групи. За даними попереднього анкетування, маса тіла військовослужбовців протягом останнього року неодноразово змінювалася від зменшення до збільшення і навпаки залежно від тривалості та інтенсивності фізичних навантажень та харчування. Це дало підстави розглядати в нашому дослідженні відхилення від норми в антропометричному статусі як динамічний чинник кардіометаболічного ризику, а не як тривалий патологічний стан. Пацієнтів з ішемічною хворобою серця та цукровим діабетом не залучали в дослідження, оскільки обидві патології належать до захворювань із дуже високим кардіометаболічним ризиком, що могло вплинути на статистичну значущість відмінностей між групами.

Група 1 (порівняння) — 14 (18,9 %) пацієнтів без АГ, ДЛ та МАСХП, група 2 — 32 (43,2 %) пацієнти з 1—2 зазначеними кардіометаболічними захворюваннями, група 3 — 28 (37,8 %) пацієнтів із коморбідною патологією (АГ, ДЛ та МАСХП).

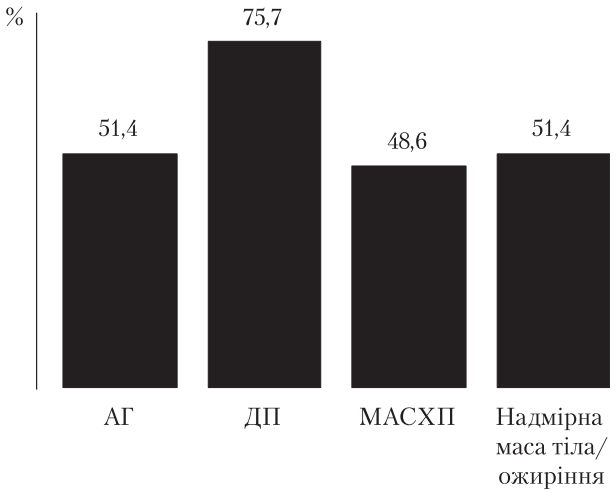


Рис. 1. Частка військовослужбовців із виявленими за результатами скринінгу кардіометаболічними патологіями

Серед військовослужбовців з АГ лише в 14 (18,9 %) діагноз установлено до початку війни в Україні, серед пацієнтів з МАСХП — в 4 (5,4 %). Оскільки пацієнти переважно не проходили щорічного загального профілактичного обстеження, можна припустити, що в більшості обстежених АГ та МАСХП вперше виникли під час війни.

Оцінювали такі антропометричні показники: індекс маси тіла (ІМТ), обвід талії (ОТ), обвід стегон (ОС), відношення ОТ/ОС, відсотковий вміст загального жиру (ЗЖ), відсотковий вміст скелетних м'язів (СМ) і рівень вісцерального жиру (ВЖ). Для визначення зазначених показників використовували монітор складу тіла «Omron BF511».

Біохімічні показники крові оцінювали за стандартними методиками:

- печінкові проби (аспартатамінотрансфераза (АСТ), аланінамінотрансфераза (АЛТ), співвідношення АСТ/АЛТ, лужна фосфатаза (ЛФ), тимолова проба (ТП), загальний і прямий білірубін);
- індикатори вуглеводного профілю (глюкоза та глікозильований гемоглобін (HbA1c));
- індикатори ліпідного профілю (загальний холестерин (ЗХС), тригліцериди (ТГ), холестерин ліпопротеїнів дуже низької густини (ХС ЛПДНГ), високої густини (ХС ЛПВГ) та низької густини (ХС ЛПНГ));
- ниркові проби (сечова кислота (СК), сечовина, креатинін, альбумін);
- маркер запалення (С-реактивний білок (С-РБ)).

Як індикатори стресу обрано гормони стресу (ДГЕА-С і кортизол), а також маркер окисного стресу 8-ОН-дезоксигуанозин (8-ОН-ДГ), рівень яких визначали в крові імуноферментним методом.

Для статистичного аналізу отриманих даних використовували пакет програм обробки даних IBM SPSS Statistics 19. Дані наведено у вигляді медіани та міжквартильного інтервалу між 25-м та 75-м процентилями (Me [Q1; Q3]). Для оцінки міжгрупових кількісних відмінностей застосовували U-критерій Манна — Уїтні. Для множинного порівняння якісної ознаки (частоти виявлення) у кількох групах використовували критерій χ^2. Для виявлення кореляції між параметрами проведено кореляційний аналіз за Спірменом. Для всіх видів аналізу відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

Результати та обговорення

Оцінка поширеності поєднаної патології серед усіх обстежених військовослужбовців показала, що серед пацієнтів з АГ вдвічі частіше мала місце надлишкова маса тіла/ожиріння (68,4 і 33,3 %, $p = 0,003$, $\chi^2 = 9,110$), у 3,3 разу частіше траплялася МАСХП (73,7 та 22,2 %, $p = 0,0001$, $\chi^2 = 19,598$) та в 1,7 разу частіше — ДЛ (94,7 і 55,6 %, $p = 0,0001$, $\chi^2 = 15,418$). Оскільки майже в усіх пацієнтів з АГ була діагностована ДЛ, а в кожного другого — МАСХП, це свідчить про необхідність профілактики цих захворювань у військовослужбовців із відомим анамнезом АГ. Окрім того, корекція антропометричного статусу в цієї категорії військовослужбовців, з огляду на високу поширеність надмірної маси тіла, потребує особливої уваги як задля зниження ризику розвитку серцево-судинних ускладнень, так і задля збільшення витривалості військовослужбовців.

Серед військовослужбовців з МАСХП утричі частіше реєстрували надмірну масу тіла/ожиріння (77,8 і 26,3 %, $p = 0,0001$, $\chi^2 = 19,598$), а ДЛ — у 1,6 разу (94,4 та 57,9 %, $p = 0,0001$, $\chi^2 = 13,416$). Низька поширеність нормальної маси тіла й ліпідного профілю в межах норми серед пацієнтів із МАСХП дає підстави припустити вторинну форму захворювання. На нашу думку, найімовірнішою причиною такої поширеності ДЛ та ожиріння серед обстежених військовослужбовців, особливо з АГ і МАСХП, є неправильне харчування, а саме нерегулярний прийом їжі (що в умовах війни з очевидних причин неможливо виправити) та незбалансованість харчування. Тому в сучасних умовах вкрай важливою є розробка харчового раціону військовослужбовців з урахуванням зміни кратності прийому їжі на добу та добової/тижневої потреби в поживних речовинах, мікроелементах і вітамінах.

Подальшу оцінку антропометричного статусу, метаболічних індикаторів і стресових чинників проводили в групах військовослужбовців.

Середній вік у групі 1 становив 38,0 року, у групі 2 — 40,4, у групі 3 — 47,9 року (рис. 2). Отже, військовослужбовці з більшою кількістю кардіометаболічних захворювань були статистично значущо старшими ($p = 0,003$). Отримані дані додатково свідчать на користь того, що вік — суттєвий модифікатор кардіометаболічного ризику серед військовослужбовців.

Оцінка антропометричного статусу виявила статистично значущі відмінності за поширеністю надлишкової маси тіла/ожирінням ($p = 0,001$). Менше третини військовослужбовців у групі 3 мали нормальний ІМТ (21,4 %), тоді як у групі 1 — надлишкову масу тіла або ожиріння (28,6 %), що свідчить про суттєвий внесок цього чинника в розвиток коморбідної кардіометаболічної патології (рис. 3).

Порівняльний аналіз антропометричних індикаторів виявив найнесприятливіший антропометричний статус з огляду на кардіометаболічний

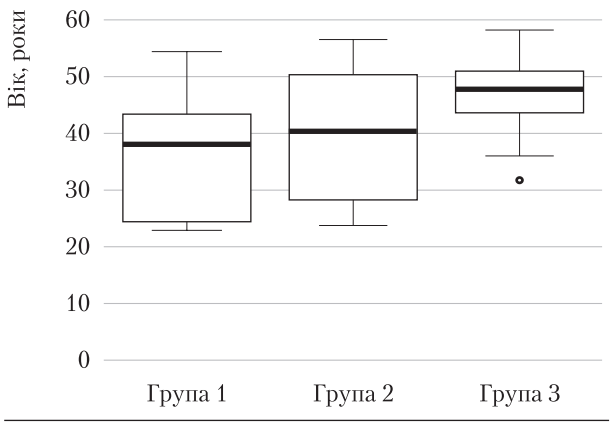


Рис. 2. Розподіл військовослужбовців у групах за віком

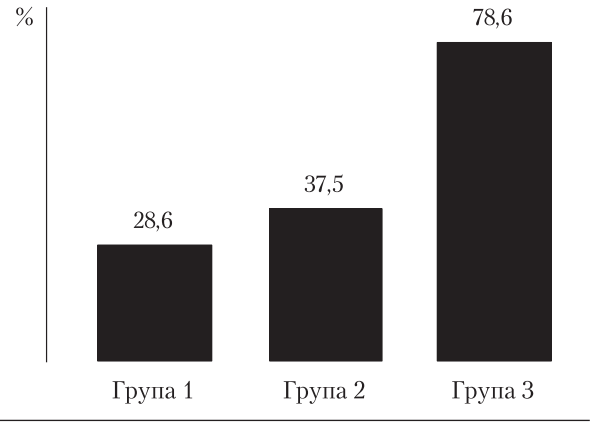


Рис. 3. Поширеність серед військовослужбовців надлишкової маси тіла/ожиріння

ризик у групі з найбільшою коморбідністю — пацієнти з поєднаним перебігом АГ, ДЛ і МАСХП мали статистично значущо вищі показники ІМТ, ОТ, ОС, ЗЖ, ВЖ (p = 0,001 для всіх пар порівнянь, табл. 1). Вартий уваги факт, що збільшення кількості кардіометаболічних захворювань супроводжувалося суттєвим зменшенням частки скелетної мускулатури (pa = 0,001 при порівнянні групи 3 із групами 1 та 2; p = 0,039 при порівнянні груп 1 та 2), що є вкрай важливим показником для військовослужбовців. Отже, збільшення кількості кардіометаболічних патологій у військовослужбовців не лише підвищує кардіометаболічні ризики, а й, імовірно, асоціюється зі зниженими показниками фізичної підготовленості.

Оцінку метаболічного статусу в обстежених групах наведено в табл. 2. Установлено тенденцію до погіршення печінкової функції та підвищення рівня СК зі збільшенням кількості кардіометаболічних захворювань (АГ, ДЛ, МАСХП) — найвищі рівні АСТ, АЛТ і СК та найменшу величину співвідношення АСТ/АЛТ зареєстровано в групі 3 порівняно з групою 1 (відповідно p = 0,002; p = 0,0001; p = 0,001; p = 0,0001) і групою 2 (p = 0,0001; p = 0,0001; p = 0,0001; p = 0,0001). Отримані дані свідчать про суттєве збільшення виразності порушення метаболізму в печінці у військовослужбовців із потрійною коморбідною патологією порівняно з особами без цих кардіометаболічних патологій або з 1—2 патологіями. Вартий уваги статистично значущо нижчий вміст ЛФ у військовослужбовців у групі 3 порівняно з групою 1 (p = 0,048). Хоча зазвичай підвищення рівня ЛФ є ознакою порушень у гепатобіліарній системі, на нашу думку, у військовослужбовців це може бути індикатором не поліпшення печінкової функції в групі 3, а виявом мальнутриції. Окрім відмінності за вмістом СК, показники ниркових проб у групах військовослужбовців не відрізнялися. Можна припустити, що хоча функціональні порушення нирок належать до традиційних чинників кардіометаболічного ризику, серед військовослужбовців цей чинник не є ключовим, а тому його профілактику можна проводити згідно з чинними рекомендаціями без особливих змін.

Не виявлено статистично значущих відмінностей за вуглеводним профілем між групами, однак на підставі показника HbA1c у військовослужбовців групи 3 виявлено переддіабет (див. табл. 2). Установлено погіршення ліпідного профілю зі збільшенням кількості кардіометаболічних

Таблиця 1. Порівняльна характеристика антропометричного статусу військовослужбовців різних груп

Показник	Група 1 (n = 14)	Група 2 (n = 32)	Група 3 (n = 28)
ІМТ, кг/м²	23,1 [21,8; 25,9]	23,5 [22,5; 25,3]	30,1 [26,6; 33,5]*#
ОТ, см	85,5 [80,5; 91,0]	85,3 [80; 91]	98,5 [90; 107,3]*#
ОС, см	96,0 [88,5; 101,0]	96 [92,5; 97,5]	104,5 [98,4; 110,4]**#
ЗЖ, %	14,3 [12,4; 25,3]	20,2 [17,1; 25,1]***	32,2 [22,7; 33,9]*#
СМ %	41,6 [36,8; 42,9]	38,1 [34,6; 41,4]***	30,3 [29,9; 36,7]*#
ВЖ	6 [4; 8]	8 [5; 9]*	14 [10; 16]*#

Примітка. Статистично значуща різниця щодо групи 1: * p = 0,0001; ** p < 0,01; *** p < 0,05.
Статистично значуща різниця щодо групи 2: # p = 0,0001.

Таблиця 2. Порівняльна характеристика метаболічного статусу військовослужбовців різних груп

Показник	Група 1 (n = 14)	Група 2 (n = 32)	Група 3 (n = 28)
Показники печінкових і ниркових проб			
АСТ, Од/л	25 [18; 26]	24 [18; 28]	36 [25; 42]**#
АЛТ, Од/л	27 [19; 40]	25 [18; 39]	53 [40; 80]*#
АСТ/АЛТ	0,9 [0,7; 1,5]	1,0 [0,7; 1,1]	0,7 [0,5; 0,7]**#
ЛФ, нмоль/(с·л)	242 [137; 330]	185 [141; 293]	156 [131; 225]###
ТП, одSH	1,3 [1,2; 1,7]	2,0 [1,7; 2,3]**	1,8 [1,2; 2,0]
Загальний білірубін, мколь/л	9,8 [7,9; 9,9]	9,2 [8,7; 9,8]	9,8 [8,4; 10,7]
Прямий білірубін, мколь/л	2,1 [2; 2,7]	2,6 [2,2; 2,7]	2,1 [2,0; 2,6]
СК, мколь/л	251 [214; 305]	283 [244; 325]	341 [309; 407]*#
Сечовина, ммоль/л	5,5 [3,7; 6,5]	6,1 [5,2; 7,1]	5,6 [4,5; 6,8]
Креатинін, мкмоль/л	76 [67; 81]	81 [73; 90]	79 [74; 85]
Альбумін, г/л	44,50 [42,46; 47,14]	47,05 [42,86; 47,75]	44,76 [39,10; 45,90]
Маркери вуглеводного та ліпідного профілю			
Глюкоза, ммоль/л	4,80 [4,65; 4,92]	4,9 [4,66; 5,19]	5,23 [4,56; 5,66]
HbA1c, %	4,66 [4,51; 4,91]	4,71 [4,6; 4,83]	4,85 [4,49; 5,93]
ЗХС, ммоль/л	4,28 [3,15; 4,85]	4,21 [3,93; 5,41]	6,09 [5,23; 6,95]*#
ТГ, ммоль/л	0,94 [0,75; 1,07]	1,74 [1,07; 2,13]*	2,08 [1,72; 2,79]*###
ХС ЛПДНГ, ммоль/л	0,42 [0,34; 0,48]	0,85 [0,61; 0,95]	1,01 [0,81; 1,69]*##
ХС ЛПВГ, ммоль/л	1,35 [1,11; 1,66]	1,15 [0,97; 1,55]	1,18 [1,12; 1,68]
ХС ЛПНГ, ммоль/л	2,74 [1,15; 3,13]	2,43 [1,79; 3,37]	3,42 [2,49; 3,83]**##

Примітка. Статистично значуща різниця щодо групи 1: * p = 0,0001; ** p < 0,01; *** p < 0,05.
Статистично значуща різниця щодо групи 2: # p = 0,0001; ## p < 0,01; ### p < 0,05.

захворювань — статистично значущо вищими рівні ЗХС, ТГ, ХС ЛПДНГ, ХС ЛПНГ були в групі 3 порівняно з групою 1 (відповідно p = 0,0001; p = 0,0001; p = 0,0001; p = 0,007) та групою 2 (p = 0,0001; p = 0,024; p = 0,002; p = 0,005). Однак на відміну від змін печінкових проб відмінності за ліпідним профілем зареєстрували між групами 1 та 2, тобто за наявності кардіометаболічних захворювань і без АГ, ДЛ, МАСХП. Першими ознаками змін ліпідограми в групі 2 були лише вищі порівняно з групою 1 рівні ТГ (p = 0,0001) та ХС ЛПДНГ (p = 0,0001), а поширеність ДЛ у цій групі становила 87,5 %. У групі 3 усі військовослужбовці мали ДЛ, що на 12,5 % більше, ніж у групі 2, а статистично значущі відмінності порівняно з групою 1 зафіксовано за вмістом ЗХС та, що важливіше, ХС ЛПНГ, що може свідчити про значний внесок поєднаної коморбідної патології у виразність змін ліпідного профілю.

За рівнем С-РБ відмінності між групами не були статистично значущими. Збільшення виразності запалення є одним з основних механізмів розвитку та прогресування багатьох кардіометаболічних захворювань, зокрема АГ, МАСХП, ДЛ. Однак рівень С-РБ також може підвищуватися внаслідок психологічного стресу. Існує багато даних наукової літератури, що підтверджують, що запалення відіграє роль у патофізіології гострого, хронічного та посттравматичного стресу. Як один із гострофазових показників, С-РБ демонструє зв'язок із розвитком реакцій, пов'язаних зі стресом, відбувається підвищення вмісту периферичного С-РБ, мутації генів С-РБ та зміни експресії гена С-РБ в імунних сигнальних шляхах [11]. На нашу думку, вплив стресу на підвищення загальної запальної активності був значно більшим за наявності АГ, МАСХП і ДЛ, тому не виявлено відмінностей навіть між групами військовослужбовців з потрійною поєднаною патологією (АГ, МАСХП, ДЛ) і групою без цих захворювань. Для перевірки такого припущення слід провести порівняльний аналіз групи військовослужбовців та цивільних осіб аналогічного віку, статі та наявними кардіометаболічними патологіями, а також додаткове анкетування щодо основних стресових чинників у військовий час серед обраних груп, що не передбачено дизайном нашого дослідження.

Оцінка стресових гормонів у крові виявила лише суттєве зменшення вмісту ДГЕА-С у групі 3 порівняно з групою 1 (p = 0,019) (табл. 3).

Таблиця 3. Порівняльна характеристика стресових індикаторів у військовослужбовців різних груп

Показник	Група 1 (n = 14)	Група 2 (n = 32)	Група 3 (n = 28)
ДГЕА-С, мкг/мл	2,90 [2,72; 4,74]	2,88 [2,27; 3,22]	2,45 [2,05; 3,95]**
Кортизол, нг/мл	3,38 [2,66; 4,19]	3,42 [2,53; 4,15]	2,28 [1,30; 3,54]
8-ОН-ДГ, нг/мл	69,10 [51,62; 88,08]	47,75 [34,38; 66,53]*	49,28 [36,94; 80,98]**

Примітка. Статистично значуща різниця щодо групи 1: * $p < 0,01$; ** $p < 0,05$.

З огляду на відсутність відмінностей за рівнем кортизолу в цих групах, можна припустити, що у військовослужбовців групи 3 стресові процеси набули хронічного характеру, що виявилося зниженням вмісту ДГЕА-С за принципом зворотного зв'язку. Схожі зміни виявили P. Leff-Gelman та співавт. Хоча об'єктом дослідження були не чоловіки, а вагітні жінки, автори встановили, що в осіб із підвищеним рівнем тривожності зростав вміст кортизолу та знижувався рівень ДГЕА-С [19].

У нашому дослідженні також виявлено статистично значущо нижчі показники 8-ОН-ДГ у групах 2 ($p = 0,003$) та 3 ($p = 0,019$) порівняно з групою 1. За даними сучасної літератури, 8-ОН-ДГ є ключовим біомаркером для оцінки різних станів, пов'язаних із генералізованим клітинним окисним стресом і окисним пошкодженням ДНК [5]. Однак дані щодо напряму змін 8-ОН-ДГ та прогностичного значення виявлених змін обмежені та значною мірою залежать від наявних у пацієнтів супутніх станів, а також від методу визначення цього показника (його оцінюють у крові, слині та сечі). Так, за даними метааналізу M. Graille та співавт., рівень 8-ОН-ДГ у сечі був підвищеним в осіб, шкідливою звичкою яких було куріння, що, як відомо, є поширеною звичкою серед військовослужбовців [13]. За даними іншого метааналізу, концентрацію 8-ОН-ДГ ≥ 8,01 нг/мг креатиніну розглядали як індикатор окисного стресу та високого ризику розвитку гестаційного цукрового діабету [24], A. Nandakumar і співавт. виявили, що вміст 8-ОН-ДГ у слині в контрольній групі становив (6,59 ± 1,47) нг/дл, тоді як у групах хворих зі злоякісними новоутвореннями був підвищений удвічі, що автори пояснювали виразним окисним стресом у цих хворих [21]. Wang Xue-bin та співавт. (2020) охарактеризували вміст матричної ДНК 8-ОН-ДГ у лейкоцитах як незалежний чинник ризику розвитку ішемічної хвороби серця у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу [25]. Даних наукової літератури щодо відмінностей за рівнем 8-ОН-ДГ залежно від виразності метаболічних порушень або кількості кардіометаболічних захворювань у доступній літературі нами не виявлено.

Таблиця 4. Взаємозв'язок між наявністю кардіометаболічних захворювань, метаболічних порушень та змінами показників стресу у військовослужбовців

Пов'язані показники	r	p
Кількість кардіометаболічних захворювань		
ІМТ	+0,566	0,0001
ОТ	+0,573	0,0001
ОС	+0,455	0,0001
АСТ	+0,427	0,0001
АЛТ	+0,574	0,0001
АСТ/АЛТ	–0,453	0,0001
СК	+0,554	0,0001
ЗХС	+0,538	0,0001
ТГ	+0,526	0,0001
ХС ЛПДНГ	+0,657	0,0001
ХС ЛПНГ	+0,357	0,002
ДГЕА-С	–0,304	0,023
Стресові індикатори та метаболічні показники		
Кортизол і ОТ	–0,453	0,016
ДГЕА-С і АСТ	–0,382	0,004
ДГЕА-С і АЛТ	–0,314	0,021
Кортизол і АСТ/АЛТ	+0,532	0,002
8-ОН-ДГ і ЛФ	+0,489	0,0001
8-ОН-ДГ і ТП	–0,382	0,004
Кортизол і загальний білірубін	–0,378	0,033
8-ОН-ДГ і прямий білірубін	–0,460	0,010
Кортизол і СК	–0,527	0,002
8-ОН-ДГ і СК	–0,340	0,012
ДГЕА-С і альбумін	0,456	0,007
ДГЕА-С і HbA1c	–0,399	0,024
ДГЕА-С і ЗХС	–0,404	0,002
Кортизол і ТГ	–0,579	0,001
Кортизол і ХС ЛПДНГ	–0,560	0,001
ДГЕА-С і ХС ЛПВГ	–0,412	0,002
Кортизол і ХС ЛПВГ	+0,552	0,001

Кореляційний аналіз виявив взаємозв'язки між кількістю кардіометаболічних захворювань (0; 1—2; 3) та метаболічними змінами у військовослужбовців (табл. 4). Погіршення антропометричного статусу, печінкової функції, ліпідного профілю та підвищення рівня СК асоціювалися з більшою кількістю метаболічних захворювань у військовослужбовців ($p < 0,05$ для всіх пар порівнянь). Окрім того, виявлено слабкий обернено пропорційний зв'язок між рівнем ДГЕА-С і кількістю кардіометаболічних захворювань ($p = 0,023$), хоча відмінностей за рівнем кортизолу не встановлено. З одного боку, такі результати можуть бути ознакою вищого стресового рівня у військовослужбовців без кардіометаболічних захворювань, з іншого — можуть свідчити про більшу ймовірність виявлення хронічного стресу у військовослужбовців із наявними кардіометаболічними порушеннями. Не слід також виключати вплив віку на відмінності за рівнем цього стресового гормону. Тому для глибшого розуміння отриманих даних слід провести додаткові дослідження у військовослужбовців та цивільного населення аналогічного віку. Варто уваги, що рівні стресових гормонів були обернено пропорційно пов'язані з показниками ОТ ($p = 0,016$), АСТ ($p = 0,004$), АЛТ ($p = 0,021$), загального білірубіну ($p = 0,033$), СК ($p = 0,002$), HbA1c ($p = 0,024$), ЗХС ($p = 0,002$), ТГ ($p = 0,001$), ХС ЛПДНГ ($p = 0,001$). З огляду на те, що ДГЕА-С і кортизол належать до гормонів стресу (як гострого, так і хронічного), а також на те, що досліджуваними були саме військовослужбовці, втрата маси серед яких не є рідким явищем з очевидних причин, імовірною причиною можуть бути саме навантаження — фізичні навантаження та пов'язане з цим нервово-психічне напруження, що, можливо, призводить до підвищення катаболізму. Рівень 8-ОН-ДГ був пов'язаний зі змінами лише показників печінкових та ниркових проб.

Висновки

Серед військовослужбовців значно поширені кардіометаболічні захворювання: частка осіб з АГ — 51,4 %, з ДЛ — 75,7 %, з МАСХП — 48,6 %, з надлишковою масою тіла або ожирінням — 51,4 %. Частим явищем є поєднана патологія: серед осіб з АГ вдвічі частіше спостерігалася надлишкова маса тіла/ожиріння ($p = 0,003$), у 3,3 разу частіше МАСХП ($p = 0,0001$) та в 1,7 разу частіше ДЛ ($p = 0,0001$), що значно збільшує кардіоваскулярний ризик та зумовлює необхідність оптимізації лікувально-профілактичних методів для їхнього виявлення та корекції.

Чинниками ризику розвитку кардіометаболічних захворювань, які асоціюються з їх поширенням, є погіршення антропометричного статусу, печінкових проб, підвищення рівня СК, погіршення ліпідного профілю (ДЛ).

У військовослужбовців із трьома кардіометаболічними захворюваннями (АГ, МАСХП, ДЛ) суттєво нижчим є рівень ДГЕА-С порівняно з військовослужбовцями без цих захворювань ($p = 0,019$) на тлі відсутності відмінності за рівнем кортизолу, що можна розглядати як індикатор хронічного стресу у військовослужбовців із коморбідністю.

Рівень стресових гормонів у військовослужбовців оберенено пропорційно пов'язаний з ОТ ($p = 0,016$), АСТ ($p = 0,004$), АЛТ ($p = 0,021$), загальним білірубіном ($p = 0,033$), СК ($p = 0,002$), HbA1c ($p = 0,024$), ЗХС ($p = 0,002$), ТГ ($p = 0,001$), ХС ЛПДНГ ($p = 0,001$), тому моніторинг і своєчасна корекція цих показників може поліпшити профілактику кардіометаболічних захворювань у військовослужбовців.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція — О. В. К., І. І. К.;
дизайн дослідження, редагування статті — О. В. К., І. І. К., А. О. Р.;
збір даних та аналіз матеріалу — А. О. Р., О. Є. З., Н. Ю. Є.; написання статті — А. О. Р.

Список літератури

1. Атлас: Діабет в Україні. Результати опитування «Оцінка стану діабетичної допомоги в Україні 2023 р.» (вересень 2022 р. — березень 2023р.). Available from: https://www.diabetesatlas.com.ua/opituvannia_2023.
2. Міністерство охорони здоров'я України. Щорічний звіт про стан здоров'я населення України та епідемічну ситуацію за 2022 рік. Київ; 2023. 39 с. https://moz.gov.ua/uploads/ckeditor/документи/Документи%202024/документи%2001-2024/29-01-2024/1/Щорічн%20звіт%20про%20стан%20здоров'я%20та%20епідемічну%20ситуацію%20за%202022%20рік.pdf.
3. Фадєєнко ГД, Нікіфорова ЯВ. Неалкогольна жирова хвороба печінки: сучасні можливості діагностики на різних стадіях захворювання та наукові розробки у лікуванні. Огляд. Сучасна гастроентерологія. 2023 Feb 27(1):39-54. doi: 10.30978/MG-2023-1-39.
4. Ahmed T, Qassem M, Kyriacou PA. Measuring stress: a review of the current cortisol and dehydroepiandrosterone (DHEA) measurement techniques and considerations for the future of mental health monitoring. Stress. 2023 Jan;26(1):29-42. doi: 10.1080/10253890.2022.2164187. PMID: 36625303.
5. Al-Taie A, Sancar M, Izzettin FV. 8-Hydroxydeoxyguanosine: A valuable predictor of oxidative DNA damage in cancer and diabetes mellitus. In Cancer. Academic Press; 2021. P. 179-187. doi: 10.1016/B978-0-12-819547-5.00017-1.

6. Baygi F, Herttua K, Jensen OC, et al. Global prevalence of cardiometabolic risk factors in the military population: a systematic review and meta-analysis. BMC endocrine disorders. 2020 Dec;20:1-7. doi: 10.1186/s12902-020-0489-6.
7. Botía M, Escribano D, Martínez-Subiela S, Tvarijonaviciute A, Tecles F, López-Arjona M, Cerón JJ. Different Types of Glucocorticoids to Evaluate Stress and Welfare in Animals and Humans: General Concepts and Examples of Combined Use. Metabolites. 2023 Jan 9;13(1):106. doi: 10.3390/metabo13010106. PMID: 36677031; PMCID: PMC9865266.
8. Choi MH. Clinical and technical aspects in free cortisol measurement. Endocrinology and Metabolism. 2022 Aug 19;37(4):599-607. doi: 10.3803/EnM.2022.1549.
9. Chudzicka-Czupała A, Hapon N, Chiang SK, Żywiołek-Szeja M, Karamushka L, Lee CT, Grabowski D, Paliga M, Rosenblat JD, Ho R, McIntyre RS, Chen YL. Depression, anxiety and post-traumatic stress during the 2022 Russo-Ukrainian war, a comparison between populations in Poland, Ukraine, and Taiwan. Sci Rep. 2023 Mar 3;13(1):3602. doi: 10.1038/s41598-023-28729-3. PMID: 36869035; PMCID: PMC9982762.
10. Dutheil F, de Saint Vincent S, Pereira B, Schmidt J, Moustafa F, Charkhabi M, Bouillon-Minois JB, Clinchamps M. DHEA as a Biomarker of Stress: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Psychiatry. 2021 Jul 6;12:688367. doi: 10.3389/fpsyt.2021.688367. PMID: 34295276; PMCID: PMC8290065.
11. Friend SF, Nachnani R, Powell SB, Risbrough VB. C-reactive protein: Marker of risk for post-traumatic stress disorder and its potential for a mechanistic role in trauma response and recovery. European Journal of Neuroscience. 2022 May;55(9-10):2297-310. doi: 10.1111/ejn.15031.
12. Gielerak G, Krzesiński P, Piotrowicz K, Murawski P, Skrobowski A, Stańczyk A, Galas A, Uziębło-Życzkowska B, Kaźmierczak-Dziuk A, Maksimczuk J, Miernik-Podleśko S, Grzęda M, Sopolińska E, Kiliszek M, Wojda L. The Prevalence of Cardiovascular Risk Factors among Polish Soldiers: The Results from the MIL-SCORE Program. Cardiol Res Pract. 2020 May 18;2020:3973526. doi: 10.1155/2020/3973526. PMID: 32509345; PMCID: PMC7251455.
13. Graille M, Wild P, Sauvain JJ, Hemmendinger M, Guseva Canu I, Hopf NB. Urinary 8-OHdG as a biomarker for oxidative stress: a systematic literature review and meta-analysis. International journal of molecular sciences. 2020 May 26;21(11):3743. doi: 10.3390/ijms21113743.
14. Haydabrus A, Santana-Santana M, Lazarenko Y, Giménez-Llort L. Current war in Ukraine: Lessons from the impact of war on combatants' mental health during the last decade. International Journal of Environmental Research and Public Health. 2022 Jan;19(17):10536. doi: 10.3390/ijerph191710536.
15. Hruby A, Bulathsinhala L, McKinnon CJ, et al. Body mass index at accession and incident cardiometabolic risk factors in US army soldiers, 2001-2011. PloS one. 2017 Jan 17;12(1):e0170144. doi: 10.1371/journal.pone.0170144.
16. Kim J, Yun KS, Cho A, Kim DH, Lee YK, Choi MJ, Kim SH, Kim H, Yoon JW, Park HC. High cortisol levels are associated with oxidative stress and mortality in maintenance hemodialysis patients. BMC Nephrol. 2022 Mar 8;23(1):98. doi: 10.1186/s12882-022-02722-w. PMID: 35260104; PMCID: PMC8903641.
17. Kokka I, Chrousos GP, Darviri C, Bacopoulou F. Measuring adolescent chronic stress: a review of established biomarkers and psychometric instruments. Hormone Research in Paediatrics. 2023 Mar 20;96(1):74-82. doi: 10.1159/000522387.
18. Kolesnikova O, Radchenko A, Zaprovalna O, Emelyanova N, Strashnenko H. Impact of stress factors on Ukrainian war victims in the country and abroad. Scientific Journal of Polonia University. 2023 Nov 16;59(4):229-42. doi: 10.23856/5929.
19. Leff-Gelman P, Flores-Ramos M, Carrasco AE, et al. Cortisol and DHEA-S levels in pregnant women with severe anxiety. BMC psychiatry. 2020 Dec;20:1-4. doi: 10.1186/s12888-020-02788-6.
20. Lennartsson AK, Arvidson E, Börjesson M, Jonsdottir IH. DHEA-S production capacity in relation to perceived prolonged stress. Stress. 2022 Jan 2;25(1):105-12. doi: 10.1080/10253890.2021.2024803. Epub 2022 Jan 17. PMID: 35037820.
21. Nandakumar A, Nataraj P, James A, Krishnan R, Mahesh KM. Estimation of salivary 8-hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG) as a potential biomarker in assessing progression towards malignancy: a case-control study. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP. 2020 Aug;21(8):2325. doi: 10.31557/APJCP.2020.21.8.2325.
22. Pollard HB, Shivakumar C, Starr J, et al. «Soldier's Heart»: A Genetic Basis for Elevated Cardiovascular Disease Risk Associated with Post-traumatic Stress Disorder. Front Mol Neurosci. 2016 Sep 23;9:87. doi: 10.3389/fnmol.2016.00087.
23. Rotariu D, Babes EE, Tit DM, et al. Oxidative stress–Complex pathological issues concerning the hallmark of cardiovascular and metabolic disorders. Biomedicine & Pharmacotherapy. 2022 Aug 1;152:113238. doi: 10.1016/j.biopha.2022.113238.
24. Urbaniak SK, Boguszewska K, Szewczuk M, Kaźmierczak-Barańska J, Karwowski BT. 8-Oxo-7, 8-dihydro-2′-deoxyguanosine (8-oxodG) and 8-hydroxy-2′-deoxyguanosine (8-OHdG) as a potential biomarker for gestational diabetes mellitus (GDM) development. Molecules. 2020 Jan 3;25(1):202. doi: 10.3390/molecules25010202.
25. Wang XB, Cui NH, Liu XN, Liu X. Mitochondrial 8-hydroxy-2′-deoxyguanosine and coronary artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus. Cardiovascular diabetology. 2020 Dec;19:1-5. doi: 10.1186/s12933-020-00998-6

O. V. Kolesnikova [1], I. I. Kyrychenko [2], A. O. Radchenko [1], O. Y. Zaprovalna [1], N. Y. Yemelianova [1]

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

[2] Military Clinical Medical Centre of the Northern Regions, DM of Ukraine, Kharkiv

Screening of the most common cardiometabolic diseases based on risk factor assessment among military personnel

Objective — to assess the prevalence of major cardiometabolic diseases by identifying their risk factors and comparing them with metabolic disorders and stress indicators in military personnel.

Materials and methods. The study included 74 male military personnel with an average age of 43.4 [31.4; 50.6] years. Among all the participants, the proportion of individuals with hypertension (HTN) was 51.4 %, with dyslipidemia (DLP) — 75.7 %, with metabolic-associated steatotic liver disease (MASLD) — 48.6 %, and with overweight or obesity — 51.4 %. The participants were divided into groups based on the number of cardiometabolic diseases: group 1 (comparison) consisted of military personnel without HTN, DLP, or MASLD (n = 14, 18.9 %), group 2 — personnel with 1—2 of the above-mentioned cardiometabolic diseases (n = 32, 43.2 %), and group 3 — military personnel with comorbid pathology, including HTN, DLP, and MASLD (n = 28, 37.8 %). All participants were assessed for anthropometric profile, traditional clinical and biochemical indicators. Stress indicators included dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S), cortisol, and oxidative stress marker 8OH-deoxyguanosine (8OH-DG), which were measured in the blood using immunoassay methods.

Results. Among military personnel with HTN, overweight/obesity was twice as common (p = 0.003, χ^2 = 9.110), MASLD was 3.3 times more frequent (p = 0.0001, χ^2 = 19.598), and DLP was 1.7 times more frequent (p = 0.0001, χ^2 = 15.418). Among military personnel with MASLD, overweight/obesity was observed three times more frequently (p = 0.0001, χ^2 = 19.598), and dyslipidemia was 1.6 times more common (p = 0.0001, χ^2 = 13.416). Personnel with more cardiometabolic diseases were significantly older (p = 0.003). In group 3, 21.4 % had a normal BMI, while in group 1, 28.6 % were overweight or had obesity (p = 0.001). The increase in the number of cardiometabolic diseases between groups was accompanied by a significant reduction in skeletal muscle percentage (p = 0.039 for group 1 vs group 2; p = 0.001 for group 1 vs group 3; p = 0.001 for group 2 vs group 3). Military personnel in group 3 had significantly higher BMI, waist circumference (WC), total fat percentage, and lower skeletal muscle percentage compared to groups 1 and 2 (p = 0.001 for all comparisons). The highest levels of aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), uric acid (UA), and the lowest AST/ALT ratio were observed in group 3 compared to group 1 (p = 0.002; p = 0.0001; p = 0.001; p = 0.0001) and group 2 (p = 0.0001; p = 0.0001; p = 0.0001; p = 0.0001), respectively. Alkaline phosphatase levels were significantly lower in group 3 compared to group 1 (p = 0.048). Lipid profile deterioration was observed with an increase in the number of cardiometabolic diseases: total cholesterol (TC), triglycerides (TG), very low-density lipoprotein cholesterol (VLDL-C), and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) levels were significantly higher in group 3 compared to group 1 (p = 0.0001; p = 0.0001; p = 0.0001; p = 0.007) and group 2 (p = 0.0001; p = 0.024; p = 0.002; p = 0.005), respectively. In group 2, only TG (p = 0.0001) and VLDL-C (p = 0.0001) levels were higher compared to group 1. DHEA-S levels were significantly lower in group 3 compared to group 1 (p = 0.019), but no differences in cortisol levels were found. 8OH-DG levels were significantly lower in groups 2 (p = 0.003) and 3 (p = 0.019) compared to group 1. Correlation analysis revealed that stress hormone levels were inversely associated with WC (p = 0.016), AST (p = 0.004), ALT (p = 0.021), total bilirubin (p = 0.033), UA (p = 0.002), glycated haemoglobin (HbA1c) (p = 0.024), TC (p = 0.002), TG (p = 0.001), and VLDL-C (p = 0.001).

Conclusions. Cardiometabolic diseases are highly prevalent among military personnel, and comorbidity is a frequent phenomenon that contributes to a significant increase in cardiovascular risk and highlights the need for optimized preventive and therapeutic strategies. The increase in the number of cardiometabolic diseases is associated with older age, worsened anthropometric status, liver function tests, increased uric acid levels, and deteriorating lipid profile. DHEA-S can be considered a marker of chronic stress in individuals with cardiometabolic comorbidity. Monitoring and timely correction of WC, AST, ALT, total bilirubin, UA, HbA1c, TC, TG, and VLDL-C levels among military personnel are necessary, as these indicators are related to stress and can improve cardiometabolic disease prevention.

Keywords: soldiers, cardiometabolic diseases, stress, cortisol, dehydroepiandrosterone, 8OH-deoxyguanosine.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Колеснікова ОВ, Кириченко ІІ, Радченко АО, Запровальна ОЄ, Ємельянова НЮ. Скринінг найпоширеніших кардіометаболічних захворювань на підставі оцінки чинників ризику серед військовослужбовців. Український терапевтичний журнал. 2024;3:31-40. http://doi.org/10.30978/UTJ2024-3-31.
- Kolesnikova OV, Kyrychenko II, Radchenko AO, Zaprovalna OY, Yemelianova NY. Screening of the most common cardiometabolic diseases based on risk factor assessment among military personnel. Ukrainian Therapeutic Journal. 2024;3:31-40. http://doi.org/10.30978/UTJ2024-3-31. Ukrainian.

DOI http://doi.org/10.30978/UTJ2024-3-41
УДК 616.36-003.826+616.12-008.331.1]-008.9-002.2-078

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

The association of systemic inflammatory biomarkers with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and arterial hypertension

T. M. Aleksandrova[1],
N. M. Zhelezniakova[1],
K. O. Prosolenko[1],
M. O. Vizir[1],
O. A. Chervona[2]

[1] Kharkiv National Medical University
[2] CNE «Lozova Territorial Medical Association»

Objective — to explore the relationship between metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) on the background of arterial hypertension (AH) and blood inflammatory markers including C-reactive protein (CRP), Interleukin-6 (IL-6), IL-4, haptoglobin and pentraxin-3 (PTX-3).

Materials and methods. We examined 102 patients with MASLD. They were divided into 3 groups: group A included 52 patients with isolated MASLD, group B — 23 patients with MASLD and AH stage I, and group C — 27 patients with MASLD and AH stage II. The control group (group D) comprised 20 apparently healthy people. Patients with viral hepatitis, liver cirrhosis, alcoholic liver disease, and AH stage III were excluded. Systemic inflammatory biomarkers analyses were performed using electrochemiluminescence, immunoenzymatic, and immunoturbidimetry techniques.

Results. The systemic inflammatory biomarkers analyses revealed significantly higher levels of CRP ($p = 0.001$), IL-6 ($p = 0.01$), haptoglobin ($p < 0.05$) and PTX-3 ($p < 0.01$) and decreased levels of IL-4 ($p < 0.05$) in group B and group C in comparison with the group A and control group ($p1 < 0.01$, $p2 = 0.01$). Also, there was a significant increase of CRP ($p = 0.01$), IL-6 ($p = 0.01$), and PTX-3 levels ($p < 0.05$) in group B compared with group C. However, the relationship between the IL-4 ($p > 0.05$) and haptoglobin ($p > 0.05$) levels and the progression of the AH stages have not been confirmed in our study.

Conclusions. Our findings indicate the direct relationship between the systemic inflammatory biomarkers' involvement in developing liver tissue inflammation and the further progression of MASLD. The obtained data indicate the relationship of AH and its stages with the development of chronic systemic inflammatory response in patients with MASLD and AH comorbid course.

Keywords:
metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, arterial hypertension, C-reactive protein, IL-6, IL-4, haptoglobin, pentraxin-3.

In the structure of general morbidity metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) occupies one of the leading positions, displacing viral and alcoholic hepatitis [14]. According to statistics, MASLD affects 30 % of the adult population worldwide, with its prevalence increasing from 22 % to 37 % from 1991 to 2019 [7]. Recently, studies of the MASLD progression mechanisms in patients with arterial hypertension (AH) are relevant [13]. AH is a multifactorial disease resulting from the interaction between genetic predisposition and environmental risk factors. MASLD and AH often co-exist in the same individual in a complex two-way relationship as they share common metabolic risk factors, such as age, obesity, insulin resistance, and development of chronic systemic inflammation (CSI) [5, 12]. The development of CSI leads to exhaustion and necrosis of hepatocytes, which leads to the development and rapid progression of MASLD [9]. Currently, it is known that CSI markers, such as C-reactive protein (CRP) and interleukin 6 (IL-6) may be involved in the pathogenetic mechanisms

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ
CORRESPONDING AUTHOR

Александрова Тетяна Миколаївна
доктор філософії, асистент кафедри внутрішньої медицини №1
E-mail: tm.aleksandrova@knmu.edu.ua
http://orcid.org/0000-0002-9279-3559

Отримано • *Received*
15/07/2024
Прийнято до друку • *Accepted*
30/08/2024

of the development and progression of MASLD [1, 3]. One of the mediated markers of CSI in patients with MASLD is also the acute phase protein — haptoglobin — produced mainly in the liver [2]. Also, a serum biomarker pentraxin-3 has significant potential in the diagnosis of MASLD and its stages [16]. Pentraxin-3 (PTX-3) is produced by the liver in response to inflammatory mediators and is a systemic response to local inflammation [11]. However, the role of systemic inflammatory biomarkers including PTX-3 in the comorbid course of MASLD and AH remains inconclusive.

Objective — to explore the relationship between metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease on the background of arterial hypertension and blood inflammatory markers including C-reactive protein, interleukin-6, interleukin-4, haptoglobin and pentraxin-3.

Materials and methods

We examined 102 patients with MASLD who underwent treatment in the Department of Internal Medicine, Lozova Medical Hospital, from September 2017 to April 2021. Patients' anthropometrics, clinical features (gender, age, symptoms, body mass index, history of MASLD, alcohol intake survey, complaints), and biochemical findings (CRP, IL-6, IL-4, haptoglobin, PTX-3) were collected. The studied patients were divided into 3 groups: group A included 52 patients with isolated MASLD, group B — 23 patients with MASLD and AH stage I, and group C — 27 patients with MASLD and AH stage II. The control group (group D) comprised 20 apparently healthy people. Patients with viral hepatitis, liver cirrhosis, alcoholic liver disease, and AH stage III were excluded. Anthropometrics and clinical dataset information is shown in Table 1. The study was conducted following the ethical principles included in the Declaration of Helsinki (1964—2013) and order of the Ministry of Health of Ukraine No 616 of 03.08.2012. All the participants were informed about the goals, organization, and research methods and signed an informed consent to participate.

The CRP level analysis was determined using the photometric turbodimetric method using a biochemical analyzer Beckman Coulter AU 480 (USA). Reference measurement range: 0—10 mg/L, sensitivity — 3 mg/L. The IL-6 level was determined by electrochemiluminescence immunoassay using a Beckman Coulter AU 480 biochemical analyzer (USA). Reference measurement range: 0.03—5 pg/mL, sensitivity — 0.03 pg/mL. The IL-4 level was determined by electrochemiluminescence immunoassay using a Beckman Coulter AU 480 biochemical analyzer (USA). Reference measurement range: 0.03—5.00 pg/mL, method sensitivity: 2—30 pg/mL. The haptoglobin level was determined using an immunoturbodimetric method, measurement range: 0—400 mg/dL, reference range: 23—205 mg/dL (IFCC), sensitivity – 1 mg/dL (Cobas Mira). A Beckman Coulter AU 480 biochemical analyzer (USA) was used in the study of the haptoglobin level. The level of PTX-3 was determined by the enzyme immunoassay method using the «Human Pentraxin-3 ELISA Kit» manufactured by Multisciences (Lianke) BiotechCo. (China) using immunoenzyme reaction analyzer «Immunochem-2100» (USA).

The structural changes and the severity of liver steatosis were visualized by the ultrasonography method using the «Vivid 3» (USA) and «Logiq 5» (USA) devices. The severity of liver fibrosis was assessed based on the results of transient elastography using an ultrasonic scanner Siemens — «Acusons 3000» («Radmyr» JSC NDIRI, Ukraine) with a convex format sensor at frequencies of 2—5 MHz at a depth of 10—50 mm from the capsule.

The results statistical processing was performed with Microsoft Office Excel 2013 and Statistica 13.1 computer programs on a personal computer with the use of parametric (Student's t-test) and non-parametric (Mann–Whitney U-test) statistical methods. Evaluation of correlations was carried out according to Spearman's rank correlation coefficient R [4]. In the studied groups' comparison, the error probability was considered to be statistically significant at $p \leq 0.05$.

Results

Characteristics of the Study Participants

The anthropometric characteristics of 102 patients are summarized in Table 1.

The average body mass index of patients in the group of MASLD and AH stage II conformed to the obesity class, in the group of MASLD without AH obesity was determined in 21 % of patients, in the group of MASLD and AH stage II — in 26 % of patients and the control group — in 10 % of patients. The waist-to-hip ratio demonstrated the presence of abdominal obesity in groups MASLD and AH stage I and MASLD and AH stage II in comparison with the group of MASLD without AH and the control group. The average BP levels in groups MASLD and AH stage I and MASLD and AH stage II exceeded the average blood pressure (BP) levels of the main and control groups and conformed to the I and II AH stages according to WHO classification (1999).

Structural Changes of the Liver

In univariate analysis of US parameters (Table 2) in all groups of patients (A, B, C), compared to the control group, the following indicators were found:

Table 1. The studied patient groups' anthropometric characteristics

Parameters	Isolated MASLD (n = 52)	MASLD and AH stage I (n = 23)	MASLD and AH stage II (n = 27)	Control group (n = 20)	p
Age, years	49.4 ± 8.5	54.5 ± 6.3	46.6 ± 7.2	35.4 ± 10.8	0.05
Female Male	22 (42.3 %) 30 (57.7 %)	13 (56.5 %) 10 (43.5 %)	14 (51.8 %) 13 (48.2 %)	9 (45.0 %) 11 (55.0 %)	> 0.05
Body mass index, kg/m^2	27.51 ± 3.31	28.6 ± 4.21	30.17 ± 3.86	22.91 ± 2.70	< 0.05
Systolic blood pressure, mm Hg	130.0 ± 7.0	145.0 ± 8.0	160.0 ± 11.0	120.0 ± 10.0	< 0.05
Diastolic blood pressure, mm Hg	80.0 ± 4.0	90.0 ± 8.0	100.0 ± 9.0	75.0 ± 5.0	< 0.001
Waist-to-hip ratio	1.1 ± 0.5	2.5 ± 0.8	2.7 ± 0.3	0.9 ± 0.2	< 0.05

Note. Categorical variables are presented as the number of cases and percentage, while quantitative indicators are presented as μ ± SD.

Table 2. Structural changes of the liver in the studied patient groups

Parameters	Isolated MASLD (n = 52)	MASLD and AH stage I (n = 23)	MASLD and AH stage II (n = 27)	Control group (n = 20)	p
Ultrasonography					
Distal attenuation of the echo signal	Detected	Detected	Detected	Not detected	0.05
Parenchymal echogenicity	Increased, heterogen	Increased, heterogen	Increased, heterogen	Normal, homogen	0.05
Left liver lobe size, craniocaudal dimension, mm	63.5 ± 3.7	66.5 ± 2.5	67.5 ± 1.9	56 ± 2.9	< 0.05
Right liver lobe size, craniocaudal dimension, mm	140.0 ± 4.5	146.0 ± 3.9	148.0 ± 2.6	116.0 ± 2.1	< 0.05
Portal vein diameter, mm	8.3 ± 0.5	8.5 ± 2.6	8.3 ± 0.5	7.5 ± 1.4	< 0.05
Transient elastography					
Liver stiffness measurement, kPa	2.4 ± 1.1	2.7 ± 1.3	3.2 ± 0.8	1.6 ± 0.4	< 0.05
Fibrosis stage F0—1	43 (82.7 %)	17 (74.0 %)	9 (33.4 %)	0	< 0.05
Fibrosis stage F1—2	9 (17.3 %)	6 (26.0 %)	18 (66.6 %)	0	< 0.05

Note. p — the probability of changes compared to the control group.

the presence of distal attenuation of the echo signal (in 82 % of patients), an increase of the liver parenchymal echogenicity (in 78 %), an increase of the left liver lobe (in 44 %) and right liver lobe size (in 36 %) and an increase of the portal vein diameter (in 25 %). It should be noted that no significant differences were found when comparing the structural state of the liver between groups A, B, and C. According to the results of transient elastography, the presence of fibrosis stage F0—1 was more common in groups A (82.7 %) and B (74 %). The presence of fibrosis stage F1—2 was more common in group C (66.6 %). Fibrosis stages F3 and F4 were not detected in the patients involved in the study.

Systemic Inflammatory Biomarkers Levels

A significant increase of CRP levels was found in all groups of patients (A, B, C) compared to the control group. However, no significant difference in this parameter between the group B and C was found. The lowest IL-6 level was found in control group with its gradual increase in other groups. A significant increase in the haptoglobin levels was found in all groups of patients. However, no significant difference in the haptoglobin level between the group B and C was found (Table 3).

Discussion

This study showed the presence of a relationship between the systemic inflammatory biomarkers (CRP, IL-6, IL-4, haptoglobin, PTX-3) and the development of MASLD regardless of the concomitant AH presence or absence. Also, a significant increase of studied biomarkers in patients with a comorbid course of MASLD and AH stage I and II in comparison with the group of isolated MASLD may indicate the independent role of AH in the development of the chronic systemic inflammatory process in patients with MASLD. In addition, a significant increase of CRP, IL-6, and PTX-3 in patients with MASLD and AH stage II in comparison with the group of MASLD and AH stage I can confirm the negative impact of AH progression on chronic systemic inflammatory

Table 3. Systemic inflammatory biomarkers' levels in the studied patient groups

Parameters	Isolated MASLD (n = 52)	MASLD and AH stage I (n = 23)	MASLD and AH stage II (n = 27)	Control group (n = 20)
CRP, mg/L	3.8 ± 3.1**	4.1 ± 2.9**#	4.3 ± 2.3**#&	0.4 ± 0.6
IL-6, pg/mL	3.8 ± 1,3**	4.23 ± 1.8**#	4.36 ± 1.3**#&	2.4 ± 1.1
IL-4, pg/mL	1.78 ± 1.5**	1.67 ± 1.4**#	1.58 ± 1.3**#	1.87 ± 0.8
Haptoglobin, mg/dL	136.5 ± 19.6*	213.8 ± 23.8*#	228.8 ± 17.3*#	67.5 ± 18.3
PTX-3, pg/mL	254.3 ± 44.4***	421.9 ± 31.4***##	430.9 ± 35.8***##&&	53.2 ± 14.3
Waist-to-hip ratio	1.1 ± 0.5	2.5 ± 0.8	2.7 ± 0.3	0.9 ± 0.2

Note. The difference from the control group is statistically significant: *p < 0.05; ** p < 0.01; *** p < 0.001.
The difference from the group with isolated MASLD is statistically significant: #p < 0.05; ## p < 0.01.
The difference from the group with MASLD MASLD and AH stage I is statistically significant: &p < 0.05; && p < 0.01.

process development in patients with a comorbid course of MASLD and AH. PTX-3 is a novel biological marker of inflammatory processes. Many diseases that have some inflammatory characteristics and have the potential to cause systemic inflammatory processes can lead to increased serum pentraxin-3 levels [8]. In a study, it was shown that pentraxin-3 PTX-3 activates complement and innate immunity, hence playing crucial roles in tissue and vascular inflammation [10]. Previous studies demonstrate that CRP, PTX-3, IL-6, and haptoglobin have an impact on systemic inflammatory response development in hypertensive patients [6, 15, 17, 18]. These data are also consistent with our study findings. According to our results, there is a close association between elevated CRP, PTX-3, IL-6, and haptoglobin levels and systemic inflammation in hypertensive patients with MASLD. However, the relationship between the IL-4 and haptoglobin levels and the progression of the AH stages has not been confirmed in our study. A possible explanation for this trend could be a small number of patients.

Limitations. The findings obtained are not representative of all subjects with MASLD because of the small sample size and the strict inclusion criteria. Further prospective studies should be arranged to clarify the cause-and-effect relationship and test whether quantification of PTX-3 levels could provide additional information beyond the currently recognized risk factors to predict future cardiovascular events in subjects with MASLD and AH comorbid course.

Conclusions

Our findings indicate the direct relationship between the systemic inflammatory biomarkers' involvement in developing liver tissue inflammation and the further progression of MASLD. In addition, the obtained data indicate the relationship of AH and its stages with the development of chronic systemic inflammatory response in patients with MASLD and AH comorbid course. Considering the small group of patients, further multicenter prospective studies are needed to study and predict the influence of systemic inflammatory biomarkers on the risk of cardiovascular diseases developing in patients with MASLD and AH comorbid course.

Conflicts of interest: none. This study did not receive external funding.

Publication consent: all patients relevant to the manuscript provided consent for the publication of this study.

Authorship contributions: conception and design, critical revision of the article — N. M.Z.;
acquisition of data — T. M.A., M. O.V., O. A.C.;
analysis, and interpretation of data, drafting the article — T. M.A., K. O.P., M. O.V.

References

1. Chen D, Zhang Y, Zhou Y, Liu Y. Association between circulating biomarkers and non-alcoholic fatty liver disease: An integrative Mendelian randomization study of European ancestry. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2024 Feb;34(2):404-17. doi: 10.1016/j.numecd.2023.09.016.
2. Deckmyn O, Poynard T, Bedossa P, et al. Clinical interest of serum alpha-2 macroglobulin, apolipoprotein A1, and haptoglobin in patients with non-alcoholic fatty liver disease, with and without type 2 diabetes, before or during COVID-19. Biomedicines. 2022 Mar 17;10(3):699. doi: 10.3390/biomedicines10030699.
3. Ding Z, Wei Y, Peng J, Wang S, Chen G, Sun J. The potential role of C-reactive protein in metabolic-dysfunction-associated fatty liver disease and aging. Biomedicines. 2023 Oct 5;11(10):2711. doi: 10.3390/biomedicines11102711.
4. Eden SK, Li C, Shepherd BE. Nonparametric estimation of Spearman's rank correlation with bivariate survival data. Biometrics. 2022;78(2):421-34. doi: 10.1111/biom.13453.
5. Josloff K, Beiriger J, Khan A, et al. Comprehensive review of cardiovascular disease risk in nonalcoholic fatty liver disease. J Cardiovasc Dev Dis. 2022;9(12):419. doi: 10.3390/jcdd9120419.

6. Kuppa A, Tripathi H, Al-Darraji A, Tarhuni WM, Abdel-Latif A. C-reactive protein levels and risk of cardiovascular diseases: a two-sample bidirectional mendelian randomization study. Int J Mol Sci. 2023;24(11):9129. Published 2023 May 23. doi: 10.3390/ijms24119129.
7. Le MH, Yeo YH, Li X, et al. 2019 Global NAFLD Prevalence: A Systematic Review and Meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2022 Dec;20(12):2809-2817.e28. doi: 10.1016/j.cgh.2021.12.002. Epub 2021 Dec 7. PMID: 34890795.
8. Lin CH, Liu WS, Wan C, Wang HH. Pentraxin 3 mediates early inflammatory response and EMT process in human tubule epithelial cells induced by PM2.5. Int Immunopharmacol. 2022;112:109258. doi: 10.1016/j.intimp.2022.109258.
9. Liu Q, Han M, Li M, et al. Shift in prevalence and systemic inflammation levels from NAFLD to MAFLD: a population-based cross-sectional study. Lipids Health Dis. 2023;22(1):185. Published 2023 Oct 28. doi: 10.1186/s12944-023-01947-4.
10. Mantovani A, Garlanda C, Bottazzi B. Pentraxin 3, a non-redundant soluble pattern recognition receptor involved in innate immunity. Vaccine. 2003;21(Suppl 2):S43-S47. doi: 10.1016/s0264-410x(03)00199-3.
11. Napoleone E, Di Santo A, Bastone A, et al. Long pentraxin PTX3 upregulates tissue factor expression in human endothelial cells: a novel link between vascular inflammation and clotting activation. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2002 May 1;22(5):782-7. doi: 10.1161/01.atv.0000012282.39306.64.
12. Peiseler M, Schwabe R, Hampe J, Kubes P, Heikenwälder M, Tacke F. Immune mechanisms linking metabolic injury to inflammation and fibrosis in fatty liver disease — novel insights into cellular communication circuits. J Hepatol. 2022;77(4):1136-60. doi: 10.1016/j.jhep.2022.06.012.
13. Platek AE, Szymanska A. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease as a cardiovascular risk factor. Clin Exp Hepatol. 2023;9(3):187-92. doi: 10.5114/ceh.2023.130744.
14. Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, et al. NAFLD Nomenclature consensus group. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. J Hepatol. 2023 Dec;79(6):1542-56. doi: 10.1016/j.jhep.2023.06.003.
15. Van Beusecum JP, Moreno H, Harrison DG. Innate immunity and clinical hypertension. J Hum Hypertens. 2022;36(6):503-9. doi: 10.1038/s41371-021-00627-z.
16. Ye X, Li J, Wang H, Wu J. Pentraxin 3 and the TyG Index as two novel markers to diagnose NAFLD in children. Dis Markers. 2021 Mar 8;2021:8833287. doi: 10.1155/2021/8833287.
17. Ye X, Wang Z, Lei W, et al. Pentraxin 3: A promising therapeutic target for cardiovascular diseases. Ageing Res Rev. 2024;93:102163. doi: 10.1016/j.arr.2023.102163.
18. Zhang X, Lv X, Li X, et al. Dysregulated circulating SOCS3 and haptoglobin expression associated with stable coronary artery disease and acute coronary syndrome: An integrated study based on bioinformatics analysis and case-control validation. Anatol J Cardiol. 2020;24(3):160-74. doi: 10.14744/AnatolJCardiol.2020.56346.

Т. М. Александрова [1], Н. М. Железнякова [1], К. О. Просоленко [1], М. О. Візір [1], О. А. Червона [2]

[1] Харківський національний медичний університет

[2] КНП «Лозівське територіальне медичне об'єднання»

Біомаркери системного запалення при коморбідному перебігу метаболічно-асоційованої стеатотичної хвороби печінки і артеріальної гіпертензії

Мета — вивчити зв'язок між метаболічно-асоційованою стеатотичною хворобою печінки, (МАСХП), на тлі артеріальної гіпертензії (АГ) та маркерами запалення крові (С-реактивний білок (С-РБ), інтерлейкін-6 (ІЛ-6), ІЛ-4, гаптоглобін і пентраксин-3 (РТХ-3)).

Матеріали та методи. Обстежено 102 хворих на МАСХП. Їх розподілили на три групи: групу А — 52 хворих на ізольовану МАСХП, групу Б — 23 пацієнти із МАСХП і АГ I стадії, групу С — 27 пацієнтів із МАСХП і АГ II стадії. Контрольну групу (група Д) утворено із 20 практично здорових осіб. Критеріями вилучення з дослідження були наявність вірусних гепатитів, цирозу печінки, алкогольної хвороби печінки й АГ III стадії. Аналіз біомаркерів системного запалення проводили за допомогою електрохемілюмінесцентних, імуноферментних та імунотурбідиметричних методів.

Результати. Аналіз біомаркерів системного запалення виявив значно вищі рівні С-РБ ($p = 0{,}001$), ІЛ-6 ($p = 0{,}01$), гаптоглобіну ($p < 0{,}05$) і РТХ-3 ($p < 0{,}01$) та зменшення вмісту ІЛ-4 ($p < 0{,}05$) у групах Б та С порівняно з групою А та контрольною групою ($p1 < 0{,}01$, $p2 = 0{,}01$). Також зареєстрували статистично значуще підвищення концентрації С-РБ ($p = 0{,}01$), ІЛ-6 ($p = 0{,}01$) та РТХ-3 ($p < 0{,}05$) у групі Б порівняно з групою С. Проте зв'язку між рівнями ІЛ-4 ($p > 0{,}05$), гаптоглобіну ($p > 0{,}05$) та прогресуванням стадій АГ у нашому дослідженні не підтверджено.

Висновки. Результати нашого дослідження вказують на безпосередню участь біомаркерів системного запалення в розвитку запалення тканини печінки та прогресуванні МАСХП. Отримані дані свідчать про вплив АГ та її стадій на прогресування хронічної системної запальної відповіді у хворих на МАСХП.

Ключові слова: метаболічно-асоційована стеатотична хвороба печінки, артеріальна гіпертензія, С-реактивний білок, ІЛ-6, ІЛ-4, гаптоглобін, пентраксин-3.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

Aleksandrova TM, Zhelezniakova NM, Prosolenko KO, Vizir MO, Chervona OA. The association of systemic inflammatory biomarkers with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and arterial hypertension. Ukrainian Therapeutic Journal. 2024;3:41-45. http://doi.org/10.30978/UTJ2024-3-41.

DOI http://doi.org/10.30978/UTJ2024-3-46
УДК 616.314.18-002.4-092:616-008.9

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

Роль окисного стресу у виникненні пародонтиту на тлі метаболічно-асоційованих захворювань

Н. Ю. Ємельянова

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

Окисний стрес є важливим компонентом уповільненого патологічного запалення при метаболічно-асоційованих захворюваннях і хронічному пародонтиті. Захворювання пародонту взаємопов'язані із соматичною патологією. При цьому виникають як місцеві, так і системні запальні реакції, що підвищує ризик появи та прогресування соматичних захворювань. Психологічний стрес, пов'язаний з окисним стресом з підвищеним виробленням оксидантів і окисним ушкодженням, є важливим чинником етіології як пародонтиту, так і порушень метаболізму.

Мета — проаналізувати можливий зв'язок хронічного пародонтиту, 8-гідроксидезоксигуанозину (8-OHdG) як біомаркера окисного стресу та кортизолу в осіб із метаболічно-асоційованими захворюваннями.

Матеріали та методи. Обстежено 68 осіб, із них 47 мали метаболічні захворювання, діагностовані згідно з вітчизняними та міжнародними критеріями. Контрольну групу утворено із системно здорових осіб, репрезентативних за віком та співвідношенням статей, які не отримували стоматологічних лікувальних та профілактичних заходів впродовж останніх 6 міс. Діагноз «хронічний пародонтит» установлювали відповідно до рекомендацій, заявлених на World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions (2017). Концентрацію 8-OHdG у плазмі крові та кортизолу в слині вимірювали імуноферментним методом. Розраховували середнє арифметичне значення, стандартну похибку, критерій Стьюдента для порівняння ознак. Для виявлення зв'язку між показниками застосували кореляційний тест Пірсона.

Результати. В обох групах були пацієнти зі здоровим пародонтом і хронічним пародонтитом. Рівень 8-OHdG в основній групі був значно вищим ($p < 0,001$), ніж у контрольній групі. Виявлено різницю за концентрацією 8-OHdG між пацієнтами із захворюваннями пародонту та здоровим пародонтом. Рівень кортизолу в слині в пацієнтів із хронічним пародонтитом був значно вищим порівняно з пацієнтами з клінічно здоровим пародонтом ($p = 0,00$). Виявлено кореляцію між рівнем кортизолу та наявністю захворювань пародонтиту ($r = 0,619$; $p = 0,00$), між вмістом 8-OHdG у плазмі крові та індексом втрати епітеліального прикріплення ($r = 0,537$; $p = 0,00$), індексом гігієни ($r = 0,599$; $p = 0,00$), а також між рівнем 8-OHdG та концентрацією кортизолу в слині ($r = 0,292$; $p = 0,036$).

Висновки. Окисний стрес відіграє важливу роль в уповільненому патологічному запаленні як при метаболічно-асоційованих захворюваннях, так і при хронічному пародонтиті. 8-OhdG — ключовий і універсальний біомаркер для оцінки окисного пошкодження ДНК. Виявлено прямо пропорційний зв'язок між маркером окисного стресу, пародонтитом і кортизолом.

Ключові слова:
хронічний пародонтит, оксидантний стрес, 8-гідроксидезоксигуанозин, метаболічно-асоційовані захворювання.

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ
CORRESPONDING AUTHOR

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

Хронічний пародонтит (ХП) — багатофакторне хронічне захворювання зі складною незбалансованою взаємодією між мікробіотою пародонту та імунною реакцією організму людини, а мікробні зубні біоплівки вважають основними етіологічними чинниками, що ініціюють запалення [14]. Із ризиками розвитку та схильності до пародонтиту асоціюються багато системних захворювань і станів, зокрема порушення метаболізму, генетичний

Отримано • *Received*
05/08/2024
Прийнято до друку • *Accepted*
02/09/2024

поліморфізм, а також куріння, соціально-економічний статус, психологічний стрес тощо.

Захворювання пародонту взаємопов'язані із соматичною патологією: з одного боку, системні захворювання впливають на середовище порожнини рота, порушуючи місцеву імунну систему, перешкоджають синтезу колагену, ініціюють запалення, а з іншого — пародонтопатогени в активній фазі запалення ясен продукують запальні цитокіни, які запускають не лише місцеві, а й системні запальні реакції, та підвищують ризик виникнення та прогресування соматичної патології [5].

Окисний стрес відіграє важливу роль при уповільненому патологічному запаленні, що супроводжує як метаболічні захворюваня, так і хронічний пародонтит. Попри те що окисний стрес є нормальним процесом в аеробному метаболізмі, а активні форми кисню (АФК) відіграють фізіологічну роль у клітинній сигналізації та захисті від патогенів, при зміні балансу оксидантів/антиоксидантів утворюються вільні радикали, які пошкоджують ДНК. Одним із біомаркерів, що сигналізує про порушення, які виникли внаслідок пошкодження ДНК, є 8-гідроксидезоксигуанозин (8-OHdG) [1]. Він утворюється внаслідок окисного пошкодження ДНК, спричиненого АФК. Існує зв'язок між рівнем 8-OHdG із серцево-судинною патологією, діабетом, гіперліпідемією, ожирінням. Також припускають наявність зв'язку між високою концентрацією 8-OHdG у слині та *Porphyromonas gingivalis* як основним патогеном, що спричинює запально-деструктивні захворювання пародонту [15].

З початком збройного конфлікту в Україні населення опинилося в ситуації, коли страх, тривога, депресія стали щоденними складовими життя. Психологічний стрес, пов'язаний із окисним стресом, підвищеним виробленням оксидантів та окисним ушкодженням, також є важливим чинником етіології як пародонтиту, так і порушень метаболізму.

Мета дослідження — проаналізувати можливий зв'язок хронічного пародонтиту, 8-OHdG як біомаркера окисного стресу та кортизолу в осіб із метаболічно-асоційованими захворюваннями.

Матеріали та методи

Характеристика пацієнтів

У дослідження було залучено 68 осіб, із них 47 мали метаболічно-асоційовані захворювання та перебували на амбулаторному або стаціонарному лікуванні в ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України». Метаболічні захворювання (неалкогольну жирову хворобу печінки, інсулінорезистентність, артеріальну гіпертензію, цукровий діабет 2 типу) діагностували згідно з вітчизняними та міжнародними критеріями. Середнє значення індексу маси тіла (ІМТ) становило 28,2 км/м^2. Контрольну групу утворено із 21 системно здорової особи, репрезентативних за віком та статтю, які не отримували стоматологічних лікувальних та профілактичних заходів впродовж останніх 6 міс (середнє значення ІМТ 21,3 кг/м^2).

Клінічні стоматологічні дослідження

Остаточний діагноз «хронічний пародонтит» установлювали відповідно до рекомендацій, заявлених на World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions (2017) [11], на підставі клінічних біометричних параметрів (глибина пародонтальної кишені, рецесія ясен, повна втрата сполучнотканинного прикріплення ясен, ураження фуркації, рухливість), а також використовуючи рентгенологічні методи.

Усім пацієнтам визначали глибину пародонтальних кишень за допомогою градуйованого пародонтального зонда, який вводили в пародонтальну кишеню з контрольованим тиском у шести точках навколо кожного зуба (мезіощічній, середньощічній, дистально щічній, мезіолінгвальній, середньоязичній та дистально язичній). Також за допомогою пародонтального зонда визначали рівень ясенного краю як відстань від клінічного краю ясен до емалево-цементного з'єднання. Розраховували втрату епітеліального прикріплення (CAL). Для наявності або відсутності кровоточивості ясен оцінювали індекс кровоточивості ясеневих сосочків (PBI). Стан гігієни рота оцінювали за гігієнічним індексом (ГІ) Гріна — Вермільона (Greene — Vermillion).

Біохімічні дослідження

Концентрацію 8-OHdG у плазмі крові вимірювали імуноферментним методом для визначення окисного ураження ДНК. Діапазон чутливості визначення 8-OHdG — від 100 до 15 нг/мл.

Для визначення рівня кортизолу в слині використовували імуноферментний метод аналізу та набір реагентів «Кортизол плюс-ІФА» («Хема», Україна, REF: К210S; Lot. 104КА). За норму приймали значення < 2,5 нг/мл.

Заздалегідь пацієнтів попереджали про утримання від прийому їжі або куріння перед процедурою, заборону стимуляції слиновиділення за допомогою жувальних гумок, обмеження фізичних навантажень або надмірного стресу. Слину збирали методом пасивного спльовування впродовж 10 хв у градуйовану пробірку з нахилом голови донизу в спокійному стані у період із 10:00 до 12:00. Зразки слини зберігали за

температури –20 °С. У день проведення аналізу зразки центрифугували протягом 10 хв для видалення твердої частини.

Статистичний аналіз проводили за допомогою програмного забезпечення SPSS. Розраховували середнє арифметичне значення (M), стандартну похибку (m), критерій Стьюдента для порівняння ознак. Порівняння відсотків (часток) проводили з використанням z-критерію. Значення $p < 0,05$ вважали статистично значущим. Зв'язок між показниками оцінювали за допомогою кореляційного тесту Пірсона.

Етична частина

Усі учасники дослідження були поінформовані щодо запланованих заходів та підписали форму щодо участі в дослідженні. Передбачені заходи щодо забезпечення безпеки для 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 з прав людини та біомедицини, Міжнародної ради медичних наукових товариств, Міжнародного кодексу медичної етики та відповідних правових актів, що регламентують проведення клінічних досліджень в Україні.

Результати

На підставі клінічного огляду виявлено, що в кожній групі були дві категорії пацієнтів: зі здоровим пародонтом та із запально-деструктивними ураженнями пародонту. Захворювання пародонту виявлено у 76,6 % пацієнтів основної групи, та у 24,0 % — контрольної.

Більшість пацієнтів без соматичної патології мали клінічно здоровий пародонт, тоді як в основній групі зареєстрували хронічний генералізований пародонтит різного ступеня, підтверджений пародонтальними індексами (таблиця).

Індекс гігієни порожнини рота соматично здорових осіб оцінено як середній, що відповідало задовільному рівню, тоді як хворі з метаболічними захворюваннями мали високе значення індексу з найгіршими показниками у тих пацієнтів, що страждали на хронічний пародонтит ($p < 0,001$).

Рівень 8-OHdG у плазмі в основній групі був значно вищий ($p < 0,001$), ніж у контрольній групі. Виявлено різницю за концентрацією 8-OHdG між пацієнтами із захворюваннями пародонту та здоровим пародонтом. Рівень кортизолу в слині пацієнтів із хронічним пародонтитом був значно вищим порівняно з пацієнтами з клінічно здоровим пародонтом ($p = 0,00$).

При вивченні ймовірних кореляційних зв'язків між показниками виявлено, що, окрім відомої прямо пропорційної залежності пародонтиту від ГІ ($r = 0,649$; $p = 0,00$) та індексом CAL ($r = 0,781$; $p = 0,00$), існує середньої сили прямо пропорційний зв'язок між рівнем кортизолу та наявністю захворювань пародонтиту ($r = 0,619$; $p = 0,00$), індексом CAL ($r = 0,545$; $p = 0,00$), гігієнічним станом порожнини рота ($r = 0,574$; $p = 0,000$). Також виявлено прямо пропорційну кореляцію індексу CAL ($r = 0,537$; $p = 0,00$) та ГІ ($r = 0,599$; $p = 0,00$) із рівнем 8-OHdG у плазмі крові та слабкий зв'язок із тенденцією до середнього між вмістом 8-OHdG та концентрацією кортизолу в слині ($r = 0,292$; $p = 0,036$).

Обговорення

Пародонтит являє собою запальне захворювання, яке характеризується поступовим руйнуванням тканин, які підтримують зуби, що за відсутності належного лікування призводить до втрати зубів. Патогенетична складова пародонтиту представлена патологічним процесом, опосередкованим взаємодією між дисбіотичними мікробними популяціями й аберантними імунними реакціями на рівні тканин, що оточують зуб. Численні дослідження, проведені останніми роками, сприяли кращому розумінню патогенезу захворювань пародонту, імунної відповіді, важливості мікробіому порожнини рота і чинників ризику [8].

На виникнення та розвиток пародонтиту можуть впливати багато чинників, модифікованих

Таблиця. Клінічні параметри та пародонтальні індекси пацієнтів

Група	CAL, мм	PBI	ГІ
Контрольна	1,1 ± 0,39	0,96 ± 0,54	1,63 ± 0,12
Без уражень пародонту	0	0	1,41 ± 0,33
З хронічним пародонтитом	2,1 ± 0,45*	1,92 ± 0,36*	1,86 ± 0,14
Основна	1,95 ± 0,41#	2,21 ± 0,46#	2,50 ± 0,34#
Без уражень пародонту	0,18 ± 0,12#	1,62 ± 0,42#	2,35 ± 0,39#
З хронічним пародонтитом	3,70 ± 0,88*#	2,84 ± 0,61*#	2,65 ± 0,27#

Примітка. * Різниця щодо показників підгрупи без уражень пародонту статистично значуща ($p < 0,05$).
Різниця щодо відповідної підгрупи контрольної групи статистично значуща ($p < 0,05$).

або немодифікованих, набутих або вроджених. І хоча захворювання пародонту ініціюється біоплівкою, стрес, генетичні та спадкові особливості, шкідливі звички, помилки в харчуванні, наявність соматичної патології є загальновизнаними чинниками ризику розвитку патологічного процесу [4].

Взаємозв'язок між захворюванням пародонту та системними станами, особливо пов'язаними з порушенням метаболізму, стає очевидним через загальні чинники ризику, зокрема, субгінгівальну дентальну біоплівку, що діє як постійний резервуар для прозапальних цитокінів, таких як інтерлейкін-1β, фактор некрозу пухлини-α і простагландин Е2 [10]. Добре васкуляризовані запальні тканини пародонту постійно вивільняють різноманітні речовини, зокрема цитокіни, що потенційно змінюють фізіологічні стани та патологічні процеси.

Ступінь окисного вибуху при пародонтиті може спричинити значне локальне пошкодження ДНК. На рівні пародонту продукція АФК відбувається переважно в поліморфноядерних клітинах, що призводить до неселективного ушкодження клітин, ліпідів клітинної мембрани, молекул, білків, ДНК і компонентів матриксу [3]. Бактерії в порожнині рота і пародонтальних кишенях споживають антиоксиданти, пригнічуючи усунення АФК. Отже, захист від бактерій порожнини рота знижується, що дає змогу АФК надходити з тканин пародонту в системний кровообіг. Оцінка біомаркерів окисного стресу може бути корисною під час скринінгу пародонтиту, пов'язаного з порушенням метаболізму. Одним із таких біомаркерів, що виникають у результаті пошкодження ДНК, є 8-OHdG. У дослідженнях окисного пошкодження ДНК виявлено підвищену концентрацію 8-OHdG у пацієнтів із хронічним пародонтитом [9, 12].

У нашому дослідженні концентрацію в плазмі рівня 8-OHdG вимірювали як у пацієнтів із пародонтитом, так і в осіб зі здоровим пародонтом, щоб з'ясувати, чи впливає хронічне запалення тканин, що оточують зуб, на циркулюючий окисний стрес.

Дослідження показали підвищені рівні цього маркера в пацієнтів із хронічним пародонтитом в обох групах. Концентрація 8-OHdG у сироватці крові пацієнтів із хронічним пародонтитом була статистично значущо більшою (58,9 нг/мл), ніж в осіб зі здоровим пародонтом (26,45 нг/мл), а найвищий показник 8-OHdG зафіксували в пацієнтів основної групи, що страждали на хронічний пародонтит (61,8 нг/мл). Очевидно, що 8-OHdG відображує стан як загального здоров'я, так і пародонту, зокрема, є клінічним біомаркером окисного ушкодження.

Хронічний психологічний стрес дедалі частіше визначають як незалежний чинник, що може безпосередньо впливати на організм загалом, змінювати імунну відповідь та впливати на фізіологічний стан тканин пародонту [6].

Здоровий пародонт сприйнятливий до окисного стресу, тобто в організмі існує баланс між утворенням оксидантів і антиоксидантним захистом. Однак порушення окисно-відновної системи в пародонті при тривалому психологічному стресі спричинює гіпоксію, порушує зазначений баланс і призводить до окисного стресу, що залучений у патогенез багатьох захворювань, зокрема пародонтиту. Руйнування антиоксидантної системи внаслідок одночасного запалення і психологічного стресу спричинює окисне ушкодження тканин пародонту [13].

Активуючи гіпоталамо-гіпофізарно-надниркову вісь і симпатичну нервову систему за допомогою вироблення кортизолу та катехоламінів, хронічний психологічний стрес порушує баланс між прозапальними і протизапальними реакціями, що призводить до імуносупресивної дії завдяки наявності глюкокортикоїдних рецепторів на поверхні кількох імунних клітин.

Кортизол, як гормон, пов'язаний зі стресом, порушує метаболізм жирів, білків і глюкози, а отже, підвищує чутливість тканин пародонту до пародонтопатогенів.

Результати нашого дослідження підтверджують дані про те, що пацієнти з поєднанням метаболічних захворювань та запально-деструктивної патології пародонту мають найвищі рівні кортизолу. Причому достовірність таких даних підтверджується, якщо порівнювати їх не лише із соматично здоровими пацієнтами, а й з тими, хто має метаболічно-асоційовані захворювання та клінічно здоровий пародонт.

Тканини порожнини рота мають глюкокортикоїдні рецептори, які реагують на хронічне вивільнення глюкокортикоїдів. У порожнині рота глюкокортикоїди пригнічують імунітет, інгібуючи вироблення секреторних імуноглобулінів і функцію нейтрофілів, що може порушити захист від пародонтальних мікроорганізмів. Резистентність до глюкокортикоїдних рецепторів — стан зниженої чутливості імунних клітин до глюкокортикоїдів через хронічну секрецію кортизолу, може додатково несприятливо впливати на пародонт [2, 7]. Крім того, секреція глюкокортикоїдів генерує реактивний окисний стрес через підвищену мітохондріальну активність, потенційно пошкоджуючи теломери та пригнічуючи активність теломерази, що призводить до клітинного старіння.

Попри те що потенційними обмеженнями цього дослідження може бути відносно невелика

вибірка пацієнтів і той факт, що ми використовували лише один маркер окисного стресу, виявлено достовірні кореляції між усіма досліджуваними показниками, які підтверджують взаємний патогенетичний вплив порушень метаболізму, хронічного пародонтиту і психологічного стресу. Необхідно провести додаткові дослідження, щоб чітко визначити вплив системного окисного стресу як на метаболічно-асоційовані захворювання, так і на захворювання пародонту.

Висновки

Захворювання пародонту взаємопов'язані із соматичною патологією: з одного боку, системні захворювання впливають на середовище порожнини рота, порушуючи місцеву імунну систему, перешкоджають синтезу колагену, ініціюють запалення, а з іншого — пародонтопатогени в активній фазі запалення ясен продукують запальні цитокіни, які запускають не лише місцеві, а й системні запальні реакції, та підвищують ризик виникнення та прогресування соматичної патології.

Окисний стрес відіграє важливу роль при уповільненому патологічному запаленні метаболічних захворювань, а також хронічного пародонтиту. Для оцінки окисного пошкодження ДНК 8-OHdG є ключовим і універсальним біомаркером.

Існує прямо пропорційний зв'язок між маркером окисного стресу, пародонтитом і кортизолом.

Подальші дослідження із зазначеної теми є важливими для розуміння патологічних механізмів, що виходять за рамки розвитку пародонтиту.

Конфлікту інтересів немає.

Список літератури

1. Cojocaru KA, Luchian I, Goriuc A, Antoci LM, Ciobanu CG, Popescu R, Vlad CE, Blaj M, Foia LG. Mitochondrial Dysfunction, Oxidative Stress, and Therapeutic Strategies in Diabetes, Obesity, and Cardiovascular Disease. Antioxidants (Basel). 2023 Mar 7;12(3):658. doi: 10.3390/antiox12030658. PMID: 36978905; PMCID: PMC10045078.
2. Duran-Pinedo AE, Solbiati J, Frias-Lopez J. The effect of the stress hormone cortisol on the metatranscriptome of the oral microbiome. NPJ Biofilms Microbiomes. 2018;4:25. doi: 10.1038/s41522-018-0068-z.
3. Goriu A, Cojocaru KA, Luchian I, Ursu RG, Butnaru O, Foia L. Using 8-hydroxy-2'-deoxiguanosine (8-OHdG) as a reliable biomarker for assessing periodontal disease associated with diabetes. International journal of molecular sciences. 2024;25(3):1425. https://doi.org/10.3390/ijms25031425.
4. Hajishengallis G, Chavakis T. Local and systemic mechanisms linking periodontal disease and inflammatory comorbidities. Nat Rev Immunol. 2021 Jul;21(7):426-440. doi: 10.1038/s41577-020-00488-6. Epub 2021 Jan 28. PMID: 33510490; PMCID: PMC7841384.
5. Honta ZM, Shylivskyi IV, Nemesh OM, Burda KB. The role of periodontal pathology and oral cavity condition in the occurrence of general somatic diseases. Zaporozhye Medical Journal. 2023;25(1):50-5. http://zmj.zsmu.edu.ua/article/view/267456.
6. James KA, Stromin JI, Steenkamp N, Combrinck MI. Understanding the relationships between physiological and psychosocial stress, cortisol and cognition. Front Endocrinol (Lausanne). 2023 Mar 6;14:1085950. doi: 10.3389/fendo.2023.1085950. PMID: 36950689; PMCID: PMC10025564.
7. Macrì M, D'Albis G, D'Albis V, Antonacci A, Abbinante A, Stefanelli R, Pegreffi F, Festa F. Periodontal Health and Its Relationship with Psychological Stress: A Cross-Sectional Study. J Clin Med. 2024 May 16;13(10):2942. doi: 10.3390/jcm13102942. PMID: 38792482; PMCID: PMC11122378.
8. Men B, Li Y, Jiang S. Updates on the Role of Periodontitis-Related Epigenetics, Inflammation, Oral Microbiome, and Treatment in Cardiovascular Risk. J Inflamm Res. 2024 Feb 7;17:837-851. doi: 10.2147/JIR.S449661. PMID: 38344306; PMCID: PMC10859091.
9. Muthuraj MSA, Janakiram S, Chithresan K, Maradi AP, Maddur PK, Rangaraju R. Effect of scaling and root planing on levels of 8-hydroxydeoxyguanosine in gingival crevicular fluid of chronic periodontitis patients with and without Type II diabetes mellitus. J Indian Soc Periodontol. 2017 May-Jun; 21(3):201-206. doi: 10.4103/jisp.jisp_184_17. PMID: 29440786; PMCID: PMC5803875.
10. Pan W, Wang Q, Chen Q. The cytokine network involved in the host immune response to periodontitis. Int J Oral Sci. 2019 Nov 5;11(3):30. doi: 10.1038/s41368-019-0064-z. PMID: 31685798; PMCID: PMC6828663.
11. Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, Dietrich T, Feres M, Fine DH, Flemmig TF, Garcia R, Giannobile WV, Graziani F, Greenwell H, Herrera D, Kao RT, Kebschull M, Kinane DF, Kirkwood KL, Kocher T, Kornman KS, Kumar PS, Loos BG, Machtei E, Meng H, Mombelli A, Needleman I, Offenbacher S, Seymour GJ, Teles R, Tonetti MS. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. J Periodontol. 2018 Jun;89 Suppl 1:S173-S182. doi: 10.1002/JPER.17-0721. PMID: 29926951.
12. Paredes-Sánchez E, Montiel-Company JM, Iranzo-Cortés JE, Almerich-Torres T, Bellot-Arcís C, Almerich-Silla JM. Meta-Analysis of the Use of 8-OHdG in Saliva as a Marker of Periodontal Disease. Dis Markers. 2018 May 2;2018:7916578. doi: 10.1155/2018/7916578. PMID: 29854026; PMCID: PMC5954896.
13. Saldaña-Cruz AM, Gallardo-Moya SG, Campos-Medina L, Brambila-Tapia AJL. Association between oxidative stress with psychological and biochemical variables in a sample of healthy mexican people: a cross-sectional study. Antioxidants. 2024;13(1):110. https://doi.org/10.3390/antiox13010110.
14. Sedghi LM, Bacino M, Kapila YL. Periodontal disease: the good, the bad, and the unknown. Frontiers in cellular and infection microbiology. 2021;11:766944. https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.766944.
15. Vincent RR, Appukuttan D, Victor DJ, Balasundaram A. Oxidative stress in chronic periodontitis patients with type II diabetes mellitus. European journal of dentistry. 2018; 12(2):225-31. https://doi.org/10.4103/ejd.ejd_244_17.

N. Y. Emelyanova

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

Role of oxidative stress in the occurrence of periodontitis in the background of metabolically associated diseases

Oxidative stress is an important component of slow pathological inflammation in metabolic diseases and chronic periodontitis. Periodontal diseases are interrelated with somatic pathology. This results in both local and systemic inflammatory reactions, which increases the risk of the onset and progression of somatic diseases. Psychological stress associated with oxidative stress with increased production of oxidants and oxidative damage is an important factor in the etiology of both periodontitis and metabolic disorders.

Objective — to analyze the possible bond between chronic periodontitis, 8-hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG), as a biomarker of oxidative stress, and cortisol in persons with metabolic-associated diseases.

Materials and methods. 68 people were surveyed, of which 47 had metabolically -associated diseases that were diagnosed according to domestic and international criteria. The control group consisted of systematically healthy people, representative by age and article that did not receive dental therapeutic and preventive measures for the last 6 months. The diagnosis of «chronic periodontitis» was carried out in accordance with existing recommendations provided at World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions (2017). The concentration of 8-OHdG in plasma and the level of saliva cortisol were measured by the immunoenzyme method according to the manufacturer's instructions. The arithmetic mean, standard error, and Student's t-test were calculated to compare the characteristics. Pearson's correlation test was used to identify the relationship between the indicators.

Results. Each of the groups had patients who had a healthy periodontium and those who had chronic periodontitis. The 8-OHdG level in the main group was much higher ($p < 0.001$) than in the control group, and the difference in the concentration of 8-OHdG was also observed between those patients who had periodontal disease and those who had a healthy periodontium. The level of salivary cortisol in patients with chronic periodontitis was much higher compared to patients with clinically healthy periodontium ($p = 0.00$). A correlation was found between cortisol levels and the presence of periodontal disease ($r = 0.619$; $p = 0.00$), between plasma 8OHdG levels and the epithelial attachment loss index ($r = 0.537$; $p = 0.00$), the hygiene index ($r = 0.599$; $p = 0.00$), and between 8OHdG levels and salivary cortisol concentrations ($r = 0.292$; $p = 0.036$).

Conclusions. Oxidative stress plays an important role in delayed pathological inflammation in both metabolic diseases and chronic periodontitis. 8-OHdG is a key and universal biomarker for the evaluation of DNA oxidative damage. There is a positive relationship between the oxidative marker, periodontitis and cortisol.

Keywords: chronic periodontitis, oxidative stress, 8-hydroxydeoxyguanosine, metabolic-associated diseases.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Ємельянова НЮ. Роль окисного стресу у виникненні пародонтиту на тлі метаболічно-асоційованих захворювань. Український терапевтичний журнал. 2024;3:46-51. http://doi.org/10.30978/UTJ2024-3-46.
- Emelyanova NY. Role of oxidative stress in the occurrence of periodontitis in the background of metabolically associated diseases. Ukrainian Therapeutic Journal. 2024;3:46-51. http://doi.org/10.30978/UTJ2024-3-46. Ukrainian.

DOI http://doi.org/10.30978/UTJ2024-3-52
УДК 616.127-004

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

Prognostic significance of suppressor of tumorigenicity 2, endothelin-1, macrophage migration inhibitory factor, interleukin-6 and C-reactive protein in patients with acute myocardial infarction with ST-segment elevation and reduced glomerular filtration rate

A. O. Bilchenko[1],
M. P. Kopytsya[1],
O. V. Petyunina[1],
I. R. Vishnevska[1],
I. V. Rodionova[1],
K. A. Vishniakov[2],
T. Y. Storozhenko[1]

[1] GI «L. T. Mala National Therapy Institute of NAMS of Ukraine», Kharkiv
[2] SI «Zaycev V. T. Institute of General and Urgent Surgery of NAMS of Ukraine», Kharkiv

Acute myocardial infarction with ST-segment elevation (STEMI) is one of the most severe forms of cardiovascular disease, requiring immediate diagnosis and treatment. Prognostic biomarkers play a crucial role in risk stratification and guiding therapeutic strategies in STEMI patients, particularly those with reduced glomerular filtration rate (GFR).

Objective — to evaluate the prognostic significance of suppressor of tumorigenicity 2 (ST2), endothelin-1 (ET-1), macrophage migration inhibitory factor (MIF), interleukin-6 (IL-6), and C-reactive protein (CRP) in STEMI patients with reduced GFR compared to those with normal GFR for improved risk stratification and management.

Materials and methods. This study was conducted on a cohort of 762 patients diagnosed with STEMI. The mean age of the patients was (60.5 ± 10.5) years, with 74.7 % being male. The glomerular filtration rate was calculated using the CKD-EPI 2021 formula. Patients were categorized into two groups: 246 with GFR < 60 ml/min/1.73m^2 and 516 with GFR ≥ 60 ml/min/1.73m^2. Biomarker levels (ST2, ET-1, MIF, IL-6, CRP) were measured using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kits.

Results. In patients with reduced GFR, ST2 and CRP levels were significantly higher than in patients with normal GFR (39.48 [26.49—80.71] and 33.78 [21.14—59.66] ng/ml, respectively, p = 0.026 and 48 [36—96] and 24 [6—48] mg/l, p = 0.015). The levels of MIF and IL-6 were also increased in patients with reduced GFR, but the differences in these parameters were not statistically significant. No significant difference was recorded in ET-1 levels between the groups. The analysis of ROC curves for ST2 revealed moderate prognostic accuracy in predicting survival in patients with reduced GFR (AUC = 0.659; p = 0.016).

Conclusions. The results indicate the importance of ST2 as a prognostic marker in STEMI patients with reduced GFR. The use of these biomarkers in clinical practice can improve risk stratification and management in this patient group. Further research is warranted to develop individualized treatment approaches that consider the risks of cardiovascular events and renal dysfunction in STEMI patients.

Keywords:
acute myocardial infarction, reduced glomerular filtration rate, biomarkers, ST2, endothelin-1, MIF, IL-6, CRP.

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ
CORRESPONDING AUTHOR

Більченко Антон Олександрович
доктор філософії, наук. співр. відділу профілактики та лікування невідкладних станів
E-mail: anton@bilchenko.com
http://orcid.org/0000-0003-3559-3128

Отримано • *Received*
03/06/2024
Прийнято до друку • *Accepted*
27/07/2024

Acute myocardial infarction (AMI) is a leading cause of morbidity and mortality worldwide, with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) representing one of its most severe manifestations. Early diagnosis and management are crucial to improving outcomes in these patients [33]. Prognostic biomarkers are essential in stratifying risk and guiding therapeutic

strategies in STEMI patients. Among the numerous biomarkers suppressor of tumorigenicity-2 (ST2), endothelin (ET), macrophage migration inhibitory factor (MIF), interleukin-6 (IL-6) and C-reactive protein (CRP) have gained significant attention for their potential roles in prognostication, particularly in patients with concomitant reduced glomerular filtration rate (GFR) [6].

Chronic kidney disease (CKD), is a common comorbidity in STEMI patients and is associated with worse outcomes [17, 40]. CKD exacerbates the cardiovascular risk profile through various mechanisms, including heightened inflammation, oxidative stress and endothelial dysfunction. Therefore, understanding the interplay between cardiac biomarkers and renal function is crucial for the effective management of STEMI patients with CKD.

Epidemiological studies have shown that the prevalence of CKD is rising globally, and this condition significantly increases the risk of cardiovascular diseases, including myocardial infarction (MI). CKD patients are at a higher risk of developing AMI due to a variety of factors, including hypertension, diabetes and dyslipidemia. The presence of CKD also complicates the management of MI, as these patients often have worse outcomes compared to those with normal renal function. Studies have demonstrated that the combination of CKD and MI leads to increased mortality and morbidity, underscoring the need for effective prognostic markers and tailored therapeutic approaches [9, 19, 35, 41].

ST2, a member of the interleukin-1 receptor family, exists in two forms: a transmembrane receptor (ST2L) and a soluble receptor (sST2). The interaction between ST2L and its ligand, interleukin-33 (IL-33), plays a role in cardioprotection by reducing myocardial fibrosis and hypertrophy. However, elevated levels of sST2, which act as a decoy receptor for IL-33, have been associated with adverse cardiovascular outcomes. In STEMI patients, sST2 levels correlate with the severity of myocardial injury and are predictive of mortality and heart failure [18, 32]. This prognostic value may be further influenced by renal function, as CKD patients often exhibit higher baseline levels of sST2 due to reduced renal clearance [8, 34].

Endothelin-1 (ET-1) is a potent vasoconstrictor peptide produced by endothelial cells. It plays a crucial role in maintaining vascular tone and promoting endothelial dysfunction. Elevated ET-1 levels are observed in various cardiovascular conditions, including AMI. In STEMI patients, high plasma ET-1 levels are associated with increased infarct size, ventricular dysfunction and adverse clinical outcomes [15]. Furthermore, CKD patients typically exhibit elevated ET-1 levels due to impaired renal clearance and enhanced synthesis, making it a significant marker in this population [11, 28].

MIF is a pro-inflammatory cytokine involved in the regulation of immune responses. It is rapidly released following myocardial ischemia and contributes to the inflammatory cascade associated with STEMI. Elevated MIF levels have been linked to larger infarct size, increased inflammatory response and poorer prognosis in STEMI patients [29]. The presence of CKD further amplifies the inflammatory milieu, potentially increasing MIF levels and its prognostic implications in this cohort [4].

IL-6 is a multifunctional cytokine that plays a central role in inflammation and immune regulation [13]. It is promptly elevated in response to acute myocardial injury and has been correlated with adverse outcomes in STEMI patients [3, 14, 27]. IL-6 promotes the hepatic synthesis of acute-phase reactants, including CRP, and contributes to the systemic inflammatory response. CKD is characterized by a chronic inflammatory state, leading to persistently elevated IL-6 levels, which may exacerbate the inflammatory response in STEMI patients with reduced GFR [22, 38].

CRP is a well-established marker of inflammation and a predictor of cardiovascular events [16]. It is synthesized in the liver in response to IL-6 stimulation and is elevated in the setting of acute myocardial injury. High CRP levels in STEMI patients are associated with increased risk of mortality, heart failure and recurrent ischemic events [25]. In patients with CKD, elevated CRP levels are common due to the underlying inflammatory state, making it a valuable prognostic marker in STEMI patients with reduced GFR [20].

The integration of biomarkers such as ST2, ET, MIF, IL-6, and CRP into clinical practice offers a promising approach for the risk stratification and management of STEMI patients, especially those with reduced GFR. These biomarkers not only reflect the extent of myocardial injury but also provide insight into the underlying inflammatory and endothelial dysfunctions exacerbated by CKD. Further research is warranted to elucidate the precise mechanisms by which these biomarkers influence outcomes and to develop targeted therapeutic strategies that can improve prognosis in this high-risk population.

Objective — to evaluate the prognostic significance of suppressor of tumorigenicity-2, endothelin-1, macrophage migration inhibitory factor, interleukin-6, and C-reactive protein in patients with ST-segment elevation myocardial infarction comparing those with reduced glomerular filtration rate to those with normal glomerular filtration rate for improved risk stratification and management.

Materials and methods

This study was conducted on a cohort of 762 patients diagnosed with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI). The majority of the participants were male, comprising 74.7 % (569 individuals), while females accounted for 25.3 % (193 individuals). The mean age of the patients was 60.5 ± 10.5 years.

The patients underwent a standardized examination that included measurements of creatinine, leukocytes, total cholesterol, triglycerides, high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), very-low-density lipoprotein cholesterol (VLDL-C) and ejection fraction (Simpson).

GFR was calculated using the CKD-EPI 2021 formula, which is the most recent and accurate method for estimating kidney function.

Blood samples were collected from all participants upon admission to measure the levels of the following biomarkers: ST2, ET-1, MIF, IL-6, and CRP. The concentrations of these biomarkers were quantified using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kits, which were validated for clinical use.

Descriptive statistics were calculated for baseline characteristics and biomarker levels, including means, standard deviations, medians, and interquartile ranges, as appropriate. Continuous variables were compared using Student's t-test or Mann-Whitney U test, depending on the distribution of the data.

Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was conducted to determine the predictive accuracy of the biomarkers for adverse cardiovascular events.

All statistical analyses were conducted using SPSS software version 26.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). A p-value < 0.05 was considered statistically significant.

The study protocol was approved by the institutional review board (IRB) of L. T. Mala Therapy National Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, and written informed consent was obtained from all participants prior to their inclusion in the study. The research adhered to the principles of the Declaration of Helsinki.

Results

The study observed 762 patients diagnosed with ST-segment elevation myocardial infarction. The majority of the participants were male (74.7 %, n = 569), while females accounted for 25.3 % (n = 193). The mean age of the patients was 60.5 ± 10.5 years.

Patients were divided into two groups based on their GFR, calculated using the CKD-EPI 2021 formula: those with GFR ≥ 60 ml/min/1.73 m^2 (67.7 %, n = 516) and those with GFR < 60 ml/min/1.73 m^2 (32.3 %, n = 246).

The systolic arterial pressure (SAP) was significantly higher in patients with GFR ≥ 60 ml/min/1.73 m^2 (137.1 ± 25.5 mm Hg) compared to those with GFR < 60 ml/min/1.73 m^2 (132.8 ± 30.7 mm Hg, p = 0.049). The diastolic arterial pressure (DAP) showed no significant difference between the groups (82.5 ± 12.8 mm Hg vs. 80.1 ± 15.1 mm Hg, p = 0.063).

Creatinine levels were significantly higher in patients with GFR < 60 ml/min/1.73 m^2 (136.9 ± 34.8 mmol/L) compared to those with GFR ≥ 60 ml/min/1.73 m^2 (92.4 ± 16.2 mmol/L, p < 0.001). Other parameters, such as leukocyte count, total cholesterol, triglycerides (TG), HDL-C, LDL-C, and VLDL-C did not show significant differences between the groups.

Ejection fraction (EF) was slightly lower in patients with GFR < 60 ml/min/1.73 m^2 (46.9 ± 7.2 %) compared to those with GFR ≥ 60 ml/min/1.73 m^2 (49.2 ± 7.3 %), though this difference was not statistically significant (p = 0.142; Table 1).

ST2 levels were significantly higher in patients with reduced GFR compared to those with higher GFR. ET-1 levels did not differ significantly between the groups. MIF and IL-6 levels were higher in patients with GFR < 60 ml/min/1.73 m^2, but these differences were not statistically significant. CRP levels were significantly higher in patients with reduced GFR compared to those with higher GFR (Table 2).

The ROC curve analysis for ST2 revealed an area under the curve (AUC) of 0.659 (standard error: 0.059; p = 0.016) with a 95 % confidence interval ranging from 0.542 to 0.775, indicating moderate prognostic utility for ST2 in predicting survival among patients with GFR < 60 ml/min/1.73 m^2 (Figure).

Discussion

Our results show significantly higher levels of ST2 in patients with GFR < 60 ml/min/1.73 m^2. This finding aligns with previous studies that have demonstrated the prognostic value of ST2 in cardiovascular diseases. For instance, the CLARITY-TIMI 28 trial highlighted that high baseline levels of ST2 are strong predictors of cardiovascular mortality and heart failure in STEMI patients [32]. Specific recent studies have investigated these biomarkers in patients with AMI and rGFR. For example, a study on the association of galectin-3 and soluble ST2 found that ST2 signaling is involved in ventricular remodeling post-AMI, with correlations to reduced GFR [39]. Additionally, research on serum soluble ST2 in stable coronary artery disease highlighted that elevated ST2 levels predict mortality and adverse clinical outcomes in AMI patients with

Table 1. General characteristics of patients based on GFR levels

Parameter	GFR ≥ 60 ml/min/1.73 m² (n = 516)	GFR < 60 ml/min/1.73 m² (n = 246)
Systolic arterial pressure, mmHg	137.1 ± 25.5	132.8 ± 30.7*
Diastolic arterial pressure, mmHg	82.5 ± 12.8	80.1 ± 15.1
Creatinine, mmol/L	92.4 ± 16.2	136.9 ± 34.8**
Leukocytes, mmol/L	6.6 ± 0.1	6.4 ± 1.8
Total Cholesterol, mmol/L	3.8 ± 1.1	4.2 ± 1.8
Triglycerides, mmol/L	1.4 ± 0.5	1.8 ± 0.8
HDL-C, mmol/L	1.0 ± 0.5	0.93 ± 0.36
LDL-C, mmol/L	1.7 ± 1.1	2.1 ± 1.5
VLDL-C, mmol/L	0.9 ± 0.4	0.95 ± 0.42
GFR CKD-EPI, ml/min/1.73 m²	81.4 ± 15.7	46.2 ± 9.5**
EF, %	49.2 ± 7.3	46.9 ± 7.2

Note. * $p < 0.05$; ** $p < 0.001$.

Table 2. Biomarker levels by group

Biomarker	GFR ≥ 60 ml/min/1.73 m²	GFR < 60 ml/min/1.73 m²	Total
ST2, ng/mL	33.78 [21.14—59.66]	39.48 [26.49—80.71]*	36.03 [24.17—67.44]
ET-1, pg/mL	3.0324 ± 1.19928	2.9727 ± 1.03122	2.9919 ± 1.1363
MIF, ng/mL	2329.8 [1322.5—3885.675]	2694 [1737—4897.35]	2501 [1367.775—4018.75]
IL-6, mg/L	7.2 [4.415—11.53]	8.155 [5.7525—14.5775]	7.41 [4.73—11.96]
CRP, mg/L	24 [6—48]	48 [36—96]*	24 [10.5—48]

Note. The data are presented as Median [Q_1—Q_3].
* $p < 0.05$.

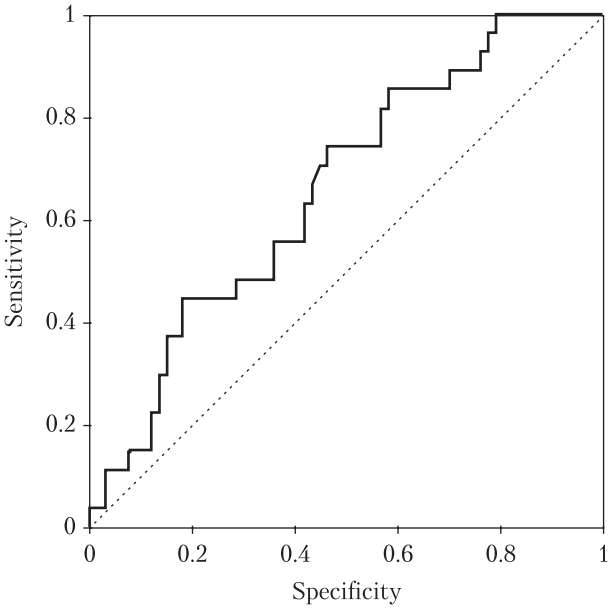


Figure. ROC curve of ST2 influence on survival in patients with GFR less than 60 ml/min/1.73 m²

decreased GFR [21]. Furthermore, a study emphasized that elevated solauble ST2 is a predictor of hospital outcomes, linking its levels to estimated GFR and mortality in AMI patients [7].

In our study, the ROC curve analysis for ST2 revealed an area under the curve (AUC) of 0.659, indicating moderate prognostic utility. This is consistent with the findings from Y. Ren et al., who reported the significant diagnostic efficacy and prognostic value in patients with acute coronary syndrome, indicating a stronger predictive capability for adverse outcomes [30].

ET-1, a potent vasoconstrictor, showed elevated levels in our study among patients with reduced GFR, although the differences were not statistically significant. Elevated ET-1 levels have been associated with worse outcomes in cardiovascular diseases due to its role in promoting vascular dysfunction and hypertrophy [23]. X. Freixa et al. reported similar findings where high ET-1 levels correlated with adverse clinical outcomes in acute myocardial infarction [12].

The lack of significant difference in our study could be attributed to the relatively small sample size or the inherent variability in ET-1 levels among individuals.

A recent review highlighted ET-1's involvement in the progression of chronic kidney disease and acute renal injury, emphasizing its relevance as a biomarker for renal and cardiovascular pathologies [26]. This aligns with our observations and suggests the need for further studies to elucidate the precise role of ET-1 in these conditions.

MIF is another biomarker whose elevated levels were noted in our study, particularly in patients with reduced GFR. Previous research has indicated that MIF plays a critical role in the inflammatory response following myocardial ischemia [37]. Elevated MIF levels have been linked to larger infarct size and poorer prognosis in STEMI patients [10]. However, the difference in MIF levels between the two groups in our study was not statistically significant, suggesting that while MIF is an important marker, its prognostic utility might be more complex and influenced by other factors.

Interleukin-6 is a central cytokine in the inflammatory cascade, and its elevated levels have been correlated with adverse cardiovascular outcomes [1]. Our study showed higher IL-6 levels in patients with reduced GFR, although the difference was not statistically significant. The chronic inflammatory state associated with CKD likely contributes to persistently elevated IL-6 levels, exacerbating cardiovascular risk [36].

IL-6 has been extensively studied as a marker of systemic inflammation and its association with cardiovascular and renal outcomes is well-documented [22]. Recent studies have also explored the therapeutic potential of targeting IL-6 pathways in reducing inflammation and improving outcomes in high-risk cardiovascular patients [31].

CRP, an acute-phase reactant synthesized in response to IL-6, was significantly elevated in our study among patients with reduced GFR. Elevated CRP levels are well-documented predictors of adverse cardiovascular events, including mortality and recurrent ischemia [5]. Our findings reinforce the role of CRP as a valuable prognostic marker in STEMI patients, particularly those with impaired renal function. The role of CRP in reflecting systemic inflammation and its predictive value in various cardiovascular conditions has been extensively validated [2]. Its use as a marker for inflammation in chronic diseases, including CKD, further underscores its clinical relevance [24].

The integration of these biomarkers into clinical practice offers a promising approach for the risk stratification and management of STEMI patients, especially those with CKD. ST2, in particular, shows potential as a robust prognostic tool. Further research is warranted to explore the precise mechanisms by which these biomarkers influence outcomes and to develop targeted therapeutic strategies. Longitudinal studies with larger sample sizes could provide more definitive evidence and help refine the use of these biomarkers in clinical settings.

Limitations

Our study has several limitations. The sample size, particularly the number of patients with reduced GFR, was relatively small, which may limit the generalizability of the findings. Additionally, the cross-sectional design precludes the establishment of causality between biomarker levels and clinical outcomes. Future studies should aim to include a larger cohort and adopt a longitudinal design to better understand the temporal relationships and prognostic significance of these biomarkers.

Conclusions

In summary, our study underscores the critical role of reduced GFR as an independent prognostic factor in patients with acute myocardial infarction. The significant association found between ST2 levels and reduced GFR highlights the potential of this biomarker as a tool for improving prognostic assessment in this vulnerable subgroup of patients. Additionally, our findings suggest the necessity for further research to develop individualized treatment approaches that consider the risk of cardiovascular events and renal dysfunction in patients with STEMI.

Conflicts of interest: none.

Authorship contributions: conception and design — A. O. B., M. P. K.; acquisition of data, analysis and interpretation of data, drafting the article, critical revision of the article — A. O. B., M. P. K., O. V. P., I. R. V., I. V. R., K. A. V. , T. Y. S.

References

1. Abubakar M, Rasool HF, Javed I, Raza S, Abang L, Hashim MMA, Saleem Z, Abdullah RM, Faraz MA, Hassan KM, Bhat RR. Comparative Roles of IL-1, IL-6, IL-10, IL-17, IL-18, 1L-22, IL-33, and IL-37 in Various Cardiovascular Diseases With Potential Insights for Targeted Immunotherapy. Cureus. 2023 Jul 26;15(7):e42494. doi: 10.7759/cureus.42494. PMID: 37637634; PMCID: PMC10455045.
2. Amezcua-Castillo E, González-Pacheco H, Sáenz-San Martín A, Méndez-Ocampo P, Gutierrez-Moctezuma I, Massó F, Sierra-Lara D, Springall R, Rodríguez E, Arias-Mendoza A, Amezcua-Guerra LM. C-Reactive Protein: The Quintessential Marker of Systemic Inflammation in Coronary Artery Disease-Advancing toward Precision Medicine. Biomedicines. 2023 Sep 2;11(9):2444. doi: 10.3390/biomedicines11092444. PMCID: PMC10525787.

3. Andrié RP, Becher UM, Frommold R, et al. Interleukin-6 is the strongest predictor of 30-day mortality in patients with cardiogenic shock due to myocardial infarction. Crit Care. 2012;16(4):R152. doi: 10.1186/cc11467.
4. Bruchfeld A, Wendt M, Miller EJ. Macrophage migration inhibitory factor in clinical kidney disease. Front Immunol. 2016;7(JAN). doi: 10.3389/fimmu.2016.00008.
5. Burger PM, Pradhan AD, Dorresteijn JAN, et al. C-reactive protein and risk of cardiovascular events and mortality in patients with various cardiovascular disease locations. Am J Cardiol. 2023;197:13-23. doi: 10.1016/j.amjcard.2023.03.025.
6. Chan D, Ng LL. Biomarkers in acute myocardial infarction. BMC Med. 2010;8(1):34. doi: 10.1186/1741-7015-8-34.
7. Chen D, Untaru R, Stavropoulou G, Assadi-Khansari B, Kelly C, Croft AJ, Sugito S, Collins NJ, Sverdlov AL, Ngo DTM. Elevated Soluble Suppressor of Tumorigenicity 2 Predict Hospital Admissions Due to Major Adverse Cardiovascular Events (MACE). J Clin Med. 2023 Apr 9;12(8):2790. doi: 10.3390/jcm12082790. PMID: 37109127; PMCID: PMC10142832.
8. Chen YJ, Chou CY, Er TK. Correlations of sST2 and Gal-3 with cardiothoracic ratio in patients with chronic kidney disease. Biomedicines. 2024;12(4):791. doi: 10.3390/biomedicines12040791.
9. Coyle M, Flaherty G, Jennings C. A critical review of chronic kidney disease as a risk factor for coronary artery disease. IJC Hear Vasc. 2021;35:100822. doi: 10.1016/j.ijcha.2021.100822.
10. Deng F, Zhao Q, Deng Y, et al. Prognostic significance and dynamic change of plasma macrophage migration inhibitory factor in patients with acute ST-elevation myocardial infarction. Med (United States). 2018;97(43):e12991. doi: 10.1097/MD.0000000000012991.
11. Dmour BA, Costache AD, Dmour A, et al. Could endothelin-1 be a promising neurohormonal biomarker in acute heart failure? Diagnostics. 2023;13(13):2277. doi: 10.3390/diagnostics13132277.
12. Freixa X, Heras M, Ortiz JT, et al. Usefulness of endothelin-1 assessment in acute myocardial infarction. Rev Española Cardiol (English Ed.). 2011;64(2):105-10. doi: 10.1016/j.rec.2010.06.001.
13. Grebenciucova E, VanHaerents S. Interleukin 6: at the interface of human health and disease. Front Immunol. 2023;14. doi: 10.3389/fimmu.2023.1255533.
14. Groot HE, Al Ali L, van der Horst ICC, et al. Plasma interleukin 6 levels are associated with cardiac function after ST-elevation myocardial infarction. Clin Res Cardiol. 2019;108(6):612-621. doi: 10.1007/s00392-018-1387-z.
15. Haryono A, Ramadhiani R, Ryanto GRT, Emoto N. Endothelin and the cardiovascular system: the long journey and where we are going. Biology (Basel). 2022;11(5):759. doi: 10.3390/biology11050759.
16. Huang H, Yu Y, Chen L, et al. Independent and joint effects of high-sensitivity c-reactive protein and hypoalbuminemia on long-term all-cause mortality among coronary artery disease: a prospective and multicenter cohort study. BMC Cardiovasc Disord. 2021;21(1):613. doi: 10.1186/s12872-021-02431-6.
17. Ismail MD, Jalalonmuhali M, Azhari Z, et al. Outcomes of STEMI patients with chronic kidney disease treated with percutaneous coronary intervention: The Malaysian National Cardiovascular Disease Database - Percutaneous Coronary Intervention (NCVD-PCI) registry data from 2007 to 2014. BMC Cardiovasc Disord. 2018;18(1):184. doi: 10.1186/s12872-018-0919-9.
18. Kakkar R, Lee RT. The IL-33/ST2 pathway: Therapeutic target and novel biomarker. Nat Rev Drug Discov. 2008;7(10):827-40. doi: 10.1038/nrd2660.
19. Kampmann JD, Heaf JG, Mogensen CB, et al. Rate and risk factors of acute myocardial infarction after debut of chronic kidney disease—results from the KidDiCo. J Cardiovasc Dev Dis. 2022;9(11):387. doi: 10.3390/jcdd9110387.
20. Kao TW, Huang CC, Leu HB, et al. Inflammation and renal function decline in chronic coronary syndrome: a prospective multicenter cohort study. BMC Cardiovasc Disord. 2023;23(1):564. doi: 10.1186/s12872-023-03565-5.
21. Kim HL, Lee JP, Wong N, Lim WH, Seo JB, Zo JH, Kim MA, Kim SH. Prognostic value of serum soluble ST2 in stable coronary artery disease: a prospective observational study. Sci Rep. 2021 Jul 26;11(1):15203. doi: 10.1038/s41598-021-94714-3. PMID: 34312471; PMCID: PMC8313553.
22. Kreiner FF, Kraaijenhof JM, von Herrath M, Hovingh GKK, von Scholten BJ. Interleukin 6 in diabetes, chronic kidney disease, and cardiovascular disease: mechanisms and therapeutic perspectives. Expert Rev Clin Immunol. 2022;18(4):377-89. doi: 10.1080/1744666X.2022.2045952.
23. Leary PJ, Jenny NS, Bluemke DA, Kawut SM, Kronmal RA, Lima JA, Maron BA, Ralph DD, Rayner SG, Ryan JJ, Steinberg ZL, Hinckley Stukovsky KD, Tedford RJ. Endothelin-1, cardiac morphology, and heart failure: the MESA angiogenesis study. J Heart Lung Transplant. 2020 Jan;39(1):45-52. doi: 10.1016/j.healun.2019.07.007. Epub 2019 Aug 10. PMID: 31515065; PMCID: PMC6942224.
24. Li J, Chen J, Lan HY, Tang Y. Role of C-reactive protein in kidney diseases. Kidney Dis. 2023;9(2):73-81. doi: 10.1159/000528693.
25. Mani P, Puri R, Schwartz GG, et al. Association of initial and serial C-reactive protein levels with adverse cardiovascular events and death after acute coronary syndrome: a secondary analysis of the VISTA-16 Trial. JAMA Cardiol. 2019;4(4):314-20. doi: 10.1001/jamacardio.2019.0179.
26. Miguel C, Speed JS, Kasztan M, Gohar EY, Pollock DM. Endothelin-1 and the kidney: New perspectives and recent findings. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2016;25(1):35-41. doi: 10.1097/MNH.0000000000000185.
27. Nakao T, Libby P. IL-6 helps weave the inflammatory web during acute coronary syndromes. J Clin Invest. 2023;133(11). doi: 10.1172/JCI167670.
28. Raina R, Chauvin A, Chakraborty R, et al. The role of endothelin and endothelin antagonists in chronic kidney disease. Kidney Dis. 2020;6(1):22-34. doi: 10.1159/000504623.
29. Rassaf T, Weber C, Bernhagen J. Macrophage migration inhibitory factor in myocardial ischaemia/reperfusion injury. Cardiovasc Res. 2014;102(2):321-8. doi: 10.1093/cvr/cvu071.
30. Ren Y, Hou M, Ren Y, Zhang L. Diagnostic efficacy of serum ST2 in patients with ASC. J Clin Lab Anal. 2022;36(7). doi: 10.1002/jcla.24511.
31. Ridker PM. Inhibiting interleukin-6 to reduce cardiovascular event rates: a next step for atherothrombosis treatment and prevention. J Am Coll Cardiol. 2021;77(15):1856-8. doi: 10.1016/j.jacc.2021.02.060.
32. Sabatine MS, Morrow DA, Higgins LJ, et al. Complementary roles for biomarkers of biomechanical strain ST2 and N-terminal prohormone B-type natriuretic peptide in patients with ST-elevation myocardial infarction. Circulation. 2008;117(15):1936-44. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.728022.
33. Salari N, Morddarvanjoghi F, Abdolmaleki A, et al. The global prevalence of myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. BMC Cardiovasc Disord. 2023;23(1):206. doi: 10.1186/s12872-023-03231-w.
34. Savoj J, Becerra B, Kim JK, et al. Utility of cardiac biomarkers in the setting of kidney disease. Nephron. 2019;141(4):227-35. doi: 10.1159/000495946.
35. Scott J, Bidulka P, Taylor DM, Udayaraj U, Caskey FJ, Birnie K, Deanfield J, de Belder M, Denaxas S, Weston C, Adlam D, Nitsch D. Management and outcomes of myocardial infarction in people with impaired kidney function in England. BMC Nephrol. 2023 Nov 2;24(1):325. doi: 10.1186/s12882-023-03377-x. PMID: 37919679; PMCID: PMC10623815.
36. Su H, Lei CT, Zhang C. Interleukin-6 signaling pathway and its role in kidney disease: An update. Front Immunol. 2017;8(APR). doi: 10.3389/fimmu.2017.00405.
37. Tilstam P V., Qi D, Leng L, Young L, Bucala R. MIF family cytokines in cardiovascular diseases and prospects for precision-based therapeutics. Expert Opin Ther Targets. 2017;21(7):671-83. doi: 10.1080/14728222.2017.1336227.
38. Tinti F, Lai S, Noce A, Rotondi S, Marrone G, Mazzaferro S, Di Daniele N, Mitterhofer AP. Chronic Kidney Disease as a Systemic Inflammatory Syndrome: Update on Mechanisms Involved and Potential Treatment. Life (Basel). 2021 May 5;11(5):419. doi: 10.3390/life11050419.
39. Tymińska A, Kapłon-Cieślicka A, Ozierański K, et al. Association of galectin-3 and soluble ST2 with in-hospital and 1-year outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. Polish Arch Intern Med. 2019;129(11):770-80. doi: 10.20452/pamw.15030.
40. Yadegarfar ME, Gale CP, Dondo TB, Wilkinson CG, Cowie MR, Hall M. Association of treatments for acute myocardial infarction and survival for seven common comorbidity states: A nationwide cohort study. BMC Med. 2020;18(1):231. doi: 10.1186/s12916-020-01689-5.
41. Zoccali C, Mallamaci F, Adamczak M, et al. Cardiovascular complications in chronic kidney disease: a review from the European Renal and Cardiovascular Medicine Working Group of the European Renal Association. Cardiovasc Res. 2023;119(11):2017-32. doi: 10.1093/cvr/cvad083

А. О. Більченко [1], М. П. Копиця [1], О. В. Петюніна [1], І. Р. Вишневська [1], Ю. В. Родіонова [1], К. А. Вишняков [2], Т. Є. Стороженко [1]

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

[2] ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії імені В. Т. Зайцева НАМН України», Харків

Прогностичне значення маркера супресії туморогенності 2, ендотеліну-1, фактора інгібування міграції макрофагів, інтерлейкіну-6 та С-реактивного білка в пацієнтів із гострим інфарктом міокарда з підйомом сегмента ST і зниженою швидкістю клубочкової фільтрації

Гострий інфаркт міокарда з підйомом сегмента ST (STEMI) є однією з найтяжчих форм серцево-судинних захворювань, що потребує негайної діагностики та лікування. Прогностичні біомаркери відіграють важливу роль у стратифікації ризиків та керуванні терапевтичними стратегіями в пацієнтів із STEMI, особливо в осіб зі зниженням швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ).

Мета — оцінити прогностичне значення маркера супресії туморогенності 2 (ST2), ендотеліну-1 (ЕТ-1), фактора інгібування міграції макрофагів (MIF), інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) та С-реактивного білка (С-РБ) у пацієнтів із STEMI зі зниженою ШКФ порівняно з пацієнтами з нормальною ШКФ для поліпшення стратифікації ризиків та управління лікуванням.

Матеріали та методи. Дослідження проведене на когорті з 762 пацієнтів із діагнозом STEMI. Середній вік пацієнтів становив (60,5 ± 10,5) року. Серед пацієнтів переважали чоловіки (74,7 %). Розраховували ШКФ за формулою CKD-EPI 2021. Пацієнтів розподілили на дві групи: 246 хворих із ШКФ < 60 мл/(хв · 1,73 м^2) та 516 із ШКФ ≥ 60 мл/(хв · 1,73 м^2). Рівні біомаркерів ST2, ЕТ-1, MIF, ІЛ-6, С-РБ) визначали методом імуноферментного аналізу (ELISA).

Результати. У пацієнтів зі зниженою ШКФ показники ST2 та С-РБ були значно вищими порівняно з пацієнтами з нормальною ШКФ (відповідно 39,48 [26,49—80,71] і 33,78 [21,14—59,66] нг/мл, p = 0,026 та 48 [36—96] і 24 [6—48] мг/л, p = 0,015). Рівні MIF та ІЛ-6 також були підвищені в пацієнтів зі зниженою ШКФ, але відмінності за цими показниками не були статистично значущими. За вмістом ЕТ-1 не зареєстровано значної відмінності між групами. Аналіз ROC-кривих для ST2 виявив помірну прогностичну точність щодо прогнозування виживання у пацієнтів зі зниженою ШКФ (AUC = 0,659; p = 0,016).

Висновки. Отримані результати свідчать про важливе значення ST2 як прогностичного маркера в пацієнтів із STEMI зі зниженою ШКФ. Використання цього біомаркера у клінічній практиці може поліпшити стратифікацію ризиків та управління лікуванням у таких пацієнтів. Необхідно провести додаткові дослідження для розробки індивідуалізованого підходу до лікування, що враховує ризики серцево-судинних подій та ниркової дисфункції в пацієнтів із STEMI.

Ключові слова: гострий інфаркт міокарда, знижена швидкість клубочкової фільтрації, біомаркери, ST2, ендотелін-1, MIF, ІЛ-6, С-РБ.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

Bilchenko AO, Kopytsya MP, Petyunina OV, Vishnevska IR, Rodionova IV, Vishniakov KA , Storozhenko TY. Prognostic significance of suppressor of tumorigenicity 2, endothelin-1, macrophage migration inhibitory factor, interleukin-6 and C-reactive protein in patients with acute myocardial infarction with ST-segment elevation and reduced glomerular filtration rate. Ukrainian Therapeutic Journal. 2024;3:52-58. http://doi.org/10.30978/UTJ2024-3-52.

DOI http://doi.org/10.30978/UTJ2024-3-59
УДК 617.54-001.45-089-072.1

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

Features of diagnosis and treatment of a polytrauma victim with predominant closed chest trauma with lung and diaphragm rupture. Clinical case

E. M. Khoroshun [1, 2],
V. V. Makarov [1, 2],
V. V. Negoduyko [1, 2],
S. A. Shypilov [1,2],
V. O. Borodai [2],
O. H. Petiunin [1, 3]

[1] Kharkiv National Medical University
[2] Military Medical Clinical Centre of the Northern Region of the Armed Forces of Ukraine, Kharkiv
[3] Kharkiv Institute of Medicine and Biomedical Sciences

The article describes a clinical case and presents clinical signs of traumatic rupture of the diaphragm and lung on the background of a wave-like course of the postoperative period. Open diaphragmatic injuries are more common than closed ones. In this case, the closed chest and abdominal trauma was sustained as a result of a road traffic accident. The injury was combined and severe, with signs of traumatic shock. The location of the diaphragmatic injury was on the right side, which is less common. The severe condition of the patient with respiratory failure (respiratory rate over 30 per minute) was an indication for artificial lung ventilation, which made it impossible to take complaints and anamnesis.

The individual spatial topography of the diaphragm depends on the size and location of the abdominal organs, body structure, and depends on the line of examination. The movement of internal organs into the pleural cavity indicates a diaphragmatic rupture, but in this case, the extrahepatic location of the diaphragmatic defect was covered by the liver, the lower lobe of the right lung, and adhesions, which led to the coverup of the diaphragmatic defect. Increased abdominal size due to polytrauma and mechanical ventilation in case of closed chest and abdominal trauma; increased air discharge through pleural drainage during video laparoscopy or increased abdominal size during video thoracoscopy; clamping of the pleural drainage with a spiral computed tomography of the chest and abdominal organs allows detecting pneumoperitoneum and pneumothorax, which indicates the presence of a defect in the diaphragm and lung. The use of video thoracoscopy, video laparoscopy, and spiral computed tomography does not always provide complete information about the existing damage to the diaphragm, so dynamic observation with control radiological examinations is preferred.

Keywords:
traumatic rupture of the diaphragm, traumatic rupture of the lung, polytrauma.

Diaphragmatic injuries occur in 0.5—5.0 % of all combined injuries. The rupture of the organ in a closed injury occurs more often at the junction of its muscular and tendon parts. The size of the resulting defect can vary significantly (from 2 to 20 cm). Due to the anatomical features of the body, injuries to the left cupula predominate. Bilateral, multiple ruptures are rarely detected. Injury to the diaphragm in open trauma can be localized in any part of it. Due to the difficulty of diagnosis, 50—70 % of victims do not have a diaphragmatic defect detected during their lifetime. Patients die from severe combined thoracic or abdominal injuries, late complications of undiagnosed pathology. The prognosis largely depends on the nature of the injury and the size of the defect. About 50 % of patients with diaphragmatic rupture die from fatal complications before the diagnosis is done. Death in the postoperative period occurs in 35 % of cases, more often due to the presence of combined injuries [3].

It should be noted that the actual incidence of traumatic diaphragmatic rupture (TDR) is much higher, as a significant number of victims die during evacuation. The problem of diagnosing TDR in the acute period is one of the

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ
CORRESPONDING AUTHOR

Хорошун Едуард Миколайович
к. мед. н., полковник медичної служби, начальник Військово-медичного клінічного центру Північного регіону Командування Медичних Сил Збройних Сил України, доцент кафедри хірургії №4 Харківського національного медичного університету
E-mail: ehoroshun@i.ua
http://orcid.org/0000-0003-1258-1319

Отримано • *Received*
25/06/2024
Прийнято до друку • *Accepted*
23/07/2024

most difficult. It is influenced by the severity of the general status of the victims, the nonspecificity of complaints and symptoms, and the damage to other organs and systems [6, 7].

The timely diagnosis of TDR becomes especially important in the presence of combined injuries, primarily traumatic injuries of the extremities, pelvis and head. Shockogenous polytrauma does not allow for a full range of diagnostic measures, among which a special place is given to radiological methods. In such cases, it becomes impossible to perform radiocontrast and radiodynamic examination methods. Thus, the difficulties in diagnosing TDR in combined trauma significantly increase the number of diagnostic and tactical errors and mortality. Despite the importance of the problem, the issues of indications and contraindications for the use of specific methods of diagnosing TDR and means of improving safety during these methods remain controversial, primarily in relation to the method of thoracoscopic diagnosis of diaphragmatic injuries [9].

Older people are most susceptible to diaphragmatic rupture. This is due to a loss of strength due to an increase in the tendon centre. Diaphragmatic rupture occurs: in car accidents, in cases of falling from a great height. Due to the fact that the right cupula of the diaphragm is protected by the liver, an acute increase of intra-abdominal pressure leads to a rupture of the left cupula. Diaphragmatic rupture can be classified as a complex closed injury. It should be noted that more than 50 % of cases of diaphragmatic rupture are fatal [10].

Traumatic diaphragmatic injury has its own peculiarities in diagnosis and treatment, so we consider it necessary to share our own experience.

Objective is to demonstrate the peculiarities of diagnosis and treatment of a victim with polytrauma with a predominant closed chest injury with lung and diaphragm rupture.

Clinical case

Injured P., 51 years old, man, was involved in a road traffic accident, transported to the advanced surgical team in a severe status, where he received first aid, evacuated to the Military Medical Clinical Centre of the Northern Region of the Armed Forces of Ukraine, and hospitalized in the emergency department.

Diagnosis: Combined cranio-thoracic-skeletal trauma. Closed head injury. Mild brain contusion. Multiple abrasions of the face and scalp. Closed chest injury. Closed fracture of the first rib on the right, I—II ribs on the left. Post-traumatic pulmonitis. Closed abdominal injury. Contusion of the soft tissue of the anterolateral wall on the right. Open fracture of the right radial bone with displacement of the fragments. Closed fracture of the right thigh bone with displacement of the fragments. Closed fracture of the left thigh bone and left tibia with displacement of the fragments. Traumatic shock of the third degree. Surgery: laparocentesis, drainage of the abdominal cavity.

The injured man was admitted in severe general status condition on artificial lung ventilation. His level of consciousness is sopor. The right upper and lower limbs were immobilised with ladder-like splints. The injured man was taken to the emergency room, where he underwent anti-shock measures, chest and abdominal ultrasonography according to the FAST protocol («Sonosite Micromaxx, 2017»): no free fluid was detected. General clinical blood and urine tests, biochemical blood tests, blood coagulogram were collected and performed on the Respons 920 (Germany) and «Lab Analyt» (China), «HumaClot Duo Plus» (Germany), «Labline 40» and «Sunrise» (Austria) with additional equipment «Biorad» and «Biosan». A cranial, chest and abdominal spiral computed tomography (CT) was performed on a «Toshiba Activion 16» apparatus with a tomographic step of 0.5 mm, revealed a subarachnoid hemorrhage, a fracture of the first rib on the right, I—II ribs on the left, and a partial pneumothorax on the right. Control chest and abdominal radiographs, radiographs of the right upper and lower extremities were performed using the diagnostic radiographic complex KRD-50 «Indiascop-01» (Ukraine), revealed a fracture of the right radial bone with displacement of fragments, a fracture of the right thigh bone with displacement of fragments, a fracture of the left thigh bone and left tibia with displacement of fragments. Fibrogastroduodenoscopy and fibrobronchoscopy were performed on a video endoscopic stand «Olympus CV-170, 2017». Videolaparoscopy and videothoracoscopy were performed on the «Olympus Visera 4K UHD OTV-S400, 2021» video endoscopic stand.

The final diagnosis was done: Combined craniothoraco-skeletal trauma. Closed cranial injury. Mild brain contusion. Subarachnoid hemorrhage. Multiple abrasions of the face and scalp. Closed chest injury. Rupture of the middle lobe of the right lung. Rupture of the cupula of the diaphragm on the right. Pneumothorax. Closed fracture of the first rib on the right, the first and second ribs on the left. Emphysema of the face, neck, chest and torso. Coagulated right-sided hemothorax. Intra-hospital bilateral lower lobe pneumonia. Respiratory failure of the third degree. Closed abdominal trauma. Liver abrasions (AAST I). Pneumoperitoneum. Traumatic shock of the third degree. Acute renal failure.

The data of the chest spiral CT of the injured on admission are demonstrated in Fig. 1.

Surgeries: laparocentesis; drainage of the abdominal cavity, thoracentesis on the right, drainage of the pleural cavity by Bühlau; video laparoscopy, revision of the abdominal organs, diathermocoagulation of liver abrasion, rehabilitation and drainage of the abdominal cavity. xx.xx.202 xr — primary debridement of the right radiocarpal joint wound, open reduction, transcutaneous fixation of the right radial bone with pins, fixation of the right thigh bone with an external fixation apparatus (EFA) of the 'thigh bone femur-tibia' type, fixation of the left thigh bone and left tibia with EFA of the 'thigh bone-tibia' type. xx.xx.202xp — Redrainage of the right pleural cavity according to Bühlau. xx.xx.202xp — median transverse-longitudinal tracheotomy. xx.xx.202xp — drainage of the right pleural cavity according to Bühlau.

The signs of pneumoperitoneum were considered as a consequence of laparocentesis. During videolaparoscopy, a ruptured diaphragm on the right was not detected due to its extrahepatic location.

The data of chest spiral CT on the 4th day, following injury are demonstrated in Fig. 2.

In the course of treatment, haemodialysis, control chest and abdominal radiographs, chest and abdominal ultrasonography were done, positive dynamics was noted, but on day 9, following injury, signs of pneumothorax on the right and pneumoperitoneum appeared.

The data of chest spiral CT on the 9th day, following injury are demonstrated in Fig. 3.

Due to an increase in air discharge from the pleural cavity, which occurred after changing the position in bed, fibrogastroduodenoscopy was performed, perforation of the hollow organ was excluded. During chest and abdominal CT, the pleural drainage was clamped for diagnostic purposes, the abcupulan began to increase in size (CT data also confirmed this fact), which indicated the presence of a diaphragmatic defect.

The surgery was performed: Video-assisted thoracoscopy on the right, conversion, anterolateral thoracotomy on the right, revision of the pleural cavity, pleurolysis, decortication, suturing of the defect of the middle lobe of the right lung and the cupula of the diaphragm, sanation and redrainage of the right pleural cavity according to Bühlau.

During the operation, after three times disinfection of the surgical field with antiseptic solutions under general anesthesia, an access of 1.5 cm in diameter was made in the VI intercostal space along the middle axillary line on the right and in the IV intercostal space along the anterior axillary line on the right. Due to the impossibility of disconnecting the right lung from breathing (the victim has a tracheostomy), due to decreased oxygen saturation, the right pleural cavity was not accessible for examination. Conversion. An anterolateral thoracotomy was performed in the 5th intercostal space. An extensive adhesive process in the pleural cavity is determined. The adhesions were separated by blunt method. About 200 ml of old coagulated blood with fibrin is sanitised in the pleural cavity. Revision reveals a post-traumatic rupture of the right cupula of the

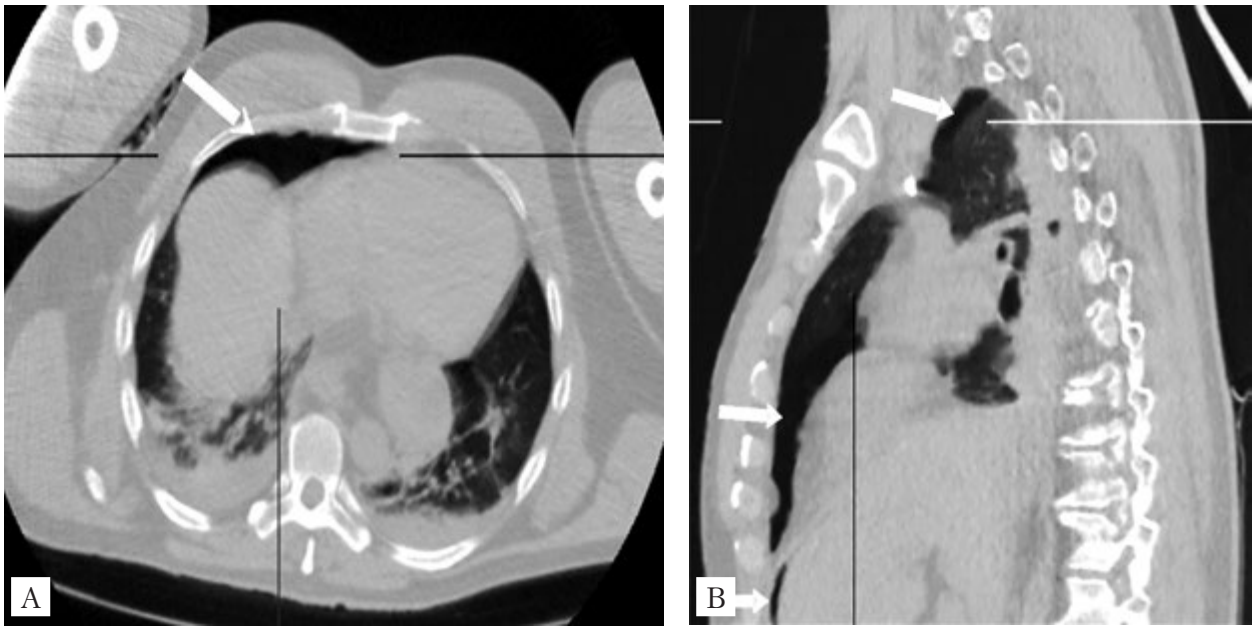


Figure 1. Chest CT scan at the time of admission: A — axial plane: partial right-sided pneumothorax, initial manifestations of posttraumatic pulmonitis; B — sagittal plane: partial right-sided pneumothorax, small pneumoperitoneum

diaphragm up to 12 × 4 cm in size, in which the liver is visualized — the defect is sutured. Further revision revealed that the upper and middle lobes of the right lung were adhered together, adhesions separated by blunt method. Decortication of the right lung was done. In the middle lobe of the right lung, multiple ruptures were detected, from which air was coming. Aerohaemostasis was achieved by suturing the ruptures. No other pathology was detected. The pleural cavity was irrigated with 3 litres of water-based antiseptic solution, sanitized and drained with 2 PVC drains 40 Fr and 28 Fr in the VI intercostal space of the posterior inguinal line on the right and along the middle subclavian line in the II intercostal space, Bühlau drainage was placed. Layer-by layer wound suturing. Aseptic dressings. Intraoperative ultrasonography of the peritoneal cavity demonstrated no free fluid.

Control chest radiography was prescribed to the patient.

The diaphragmatic rupture before and after suturing is demonstrated in Fig. 4.

The diaphragmatic defect was located on the right side at the junction of the muscular and tendon parts of the diaphragm, covered by adhesions in the pleural cavity and the lower lobe of the right lung,

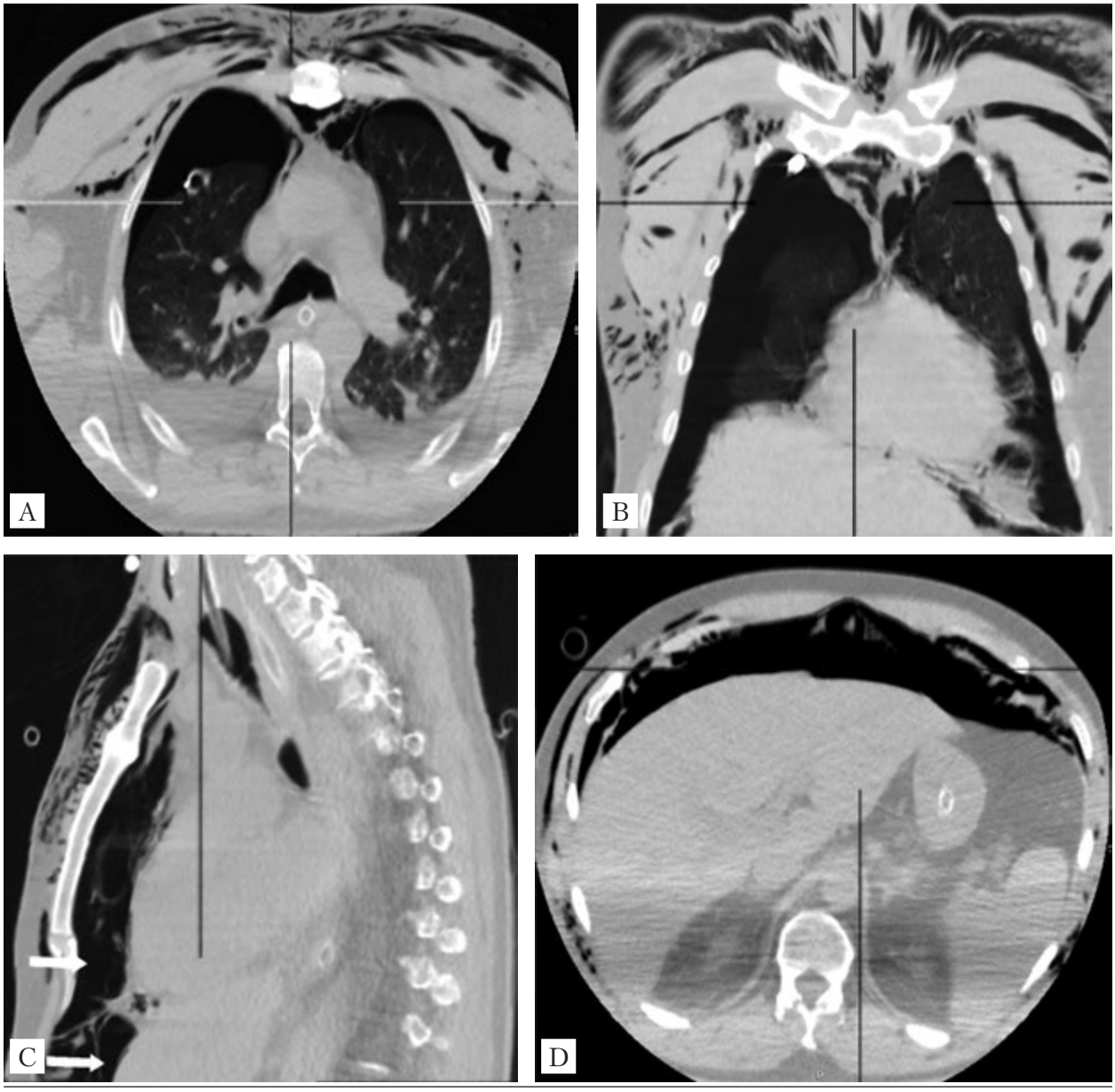


Figure 2. Chest CT scan on the 4th day after injury: A — axial plane: right-sided pneumothorax and pneumomediastinum, posttraumatic pulmonitis of the lower lobes of both lungs, emphysema of soft tissues; B — frontal plane: right-sided pneumothorax and pneumomediastinum, soft tissue emphysema; C — sagittal plane: pneumomediastinum, pneumoperitoneum, soft tissue emphysema; D — axial plane: pneumoperitoneum, soft tissue emphysema

which was initially affected by pulmonitis and then pneumonia. Changing the position of the injured in bed and the regression of the inflammatory process in the lung led to the opening of the junction between the pleural and abdominal cavities.

The clinical course of the postoperative period was without complications. The injured man underwent sanitatation fibrobronchoscopies. Subsequently, the patient was discharged for outpatient treatment in 3 weeks.

Open diaphragmatic injuries are more common [1, 2, 5] than closed ones. In this case, a closed chest and abdominal injury was sustained as a result of a road traffic accident. The injury was combined and severe, with signs of traumatic shock. The location of the diaphragmatic injury was right-sided, which is less common [8].

The patient's severe condition with respiratory failure (respiratory rate over 30 per minute) was an indication for artificial lung ventilation. This made it impossible to take complaints and anamnesis.

Features of the individual spatial topography of the diaphragm depend on the line of investigation, the size and location of the abdominal organs, and

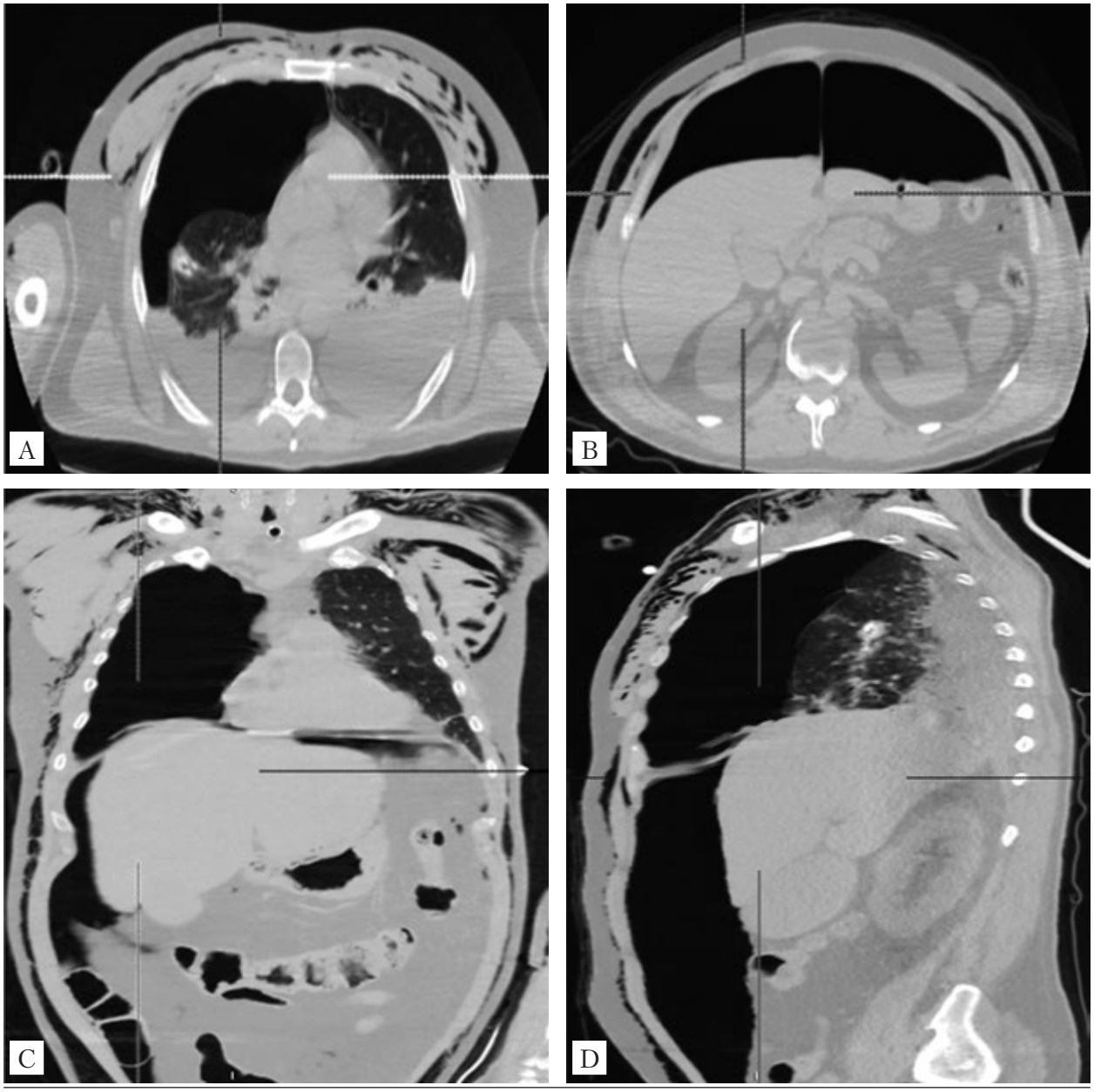


Figure 3. Chest CT scan on the 9th day after injury: A — axial plane: right-sided pneumothorax, bilateral lower lobe pneumonia, soft tissue emphysema; B — axial plane: pneumoperitoneum, soft tissue emphysema; C — frontal plane: right-sided pneumothorax, pneumoperitoneum, soft tissue emphysema; D — sagittal plane: right-sided pneumothorax, pneumoperitoneum, soft tissue emphysema

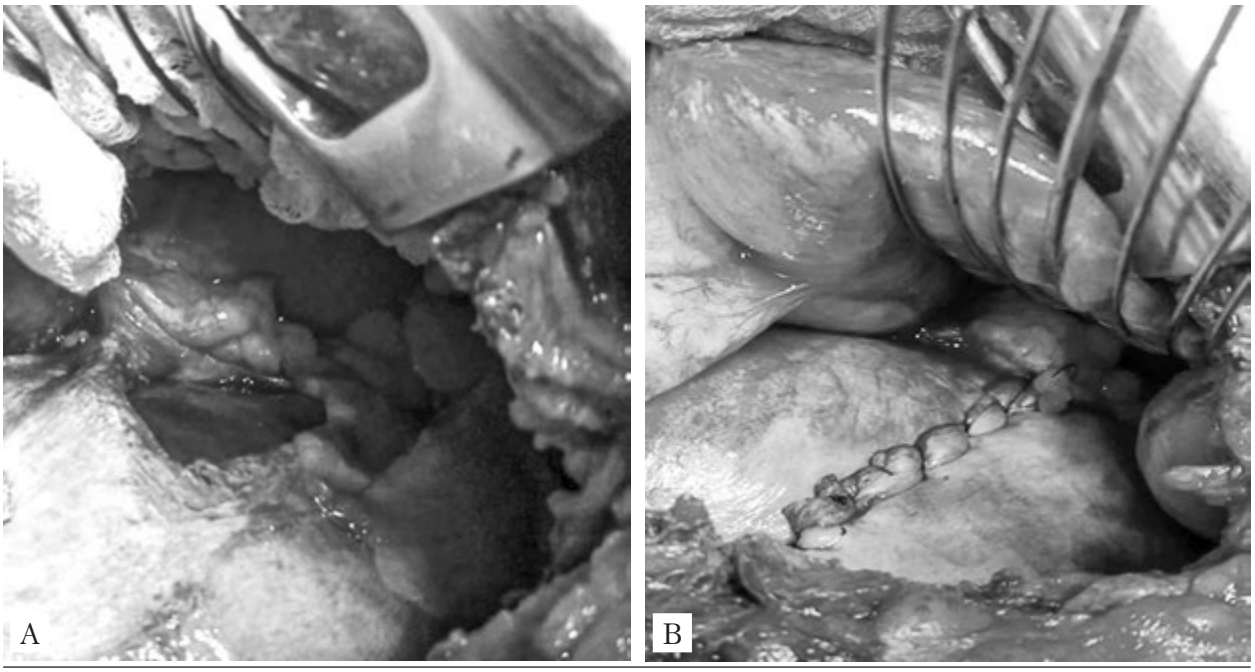


Figure 4. Ten days after a closed chest injury with a diaphragmatic rupture: A — diaphragmatic rupture before suturing; B — sutured diaphragmatic after suturing

the body structure determine the clinical manifestations of the injury [4, 10].

The movement of internal organs into the pleural cavity indicates a diaphragmatic rupture, but in this case, the extrahepatic location of the diaphragmatic defect was covered by the liver, the lower lobe of the right lung, and adhesions, which led to the cover of the diaphragmatic defect.

Clinical signs in the wavy course of the postoperative period, such as an increase in abdominal size in the setting of polytrauma and artificial lung ventilation in case of closed chest and abdominal trauma; increased air discharge through the pleural drainage during video laparoscopy or an increase in abdominal size during video thoracoscopy; clamping of the pleural drainage with the performance of spiral computed tomography of the chest and abdominal organs allows detecting pneumoperitoneum and pneumothorax and indicates the presence of a defect in the diaphragm and lung.

The use of video thoracoscopy, video laparoscopy, and spiral computed tomography does not always provide complete information about the existing damage to the diaphragm, so dynamic observation with control radiological examinations is preferred.

Conclusions

An increase in abdominal size in the setting of polytrauma and mechanical ventilation in closed chest and abdominal trauma, an increase in air discharge through pleural drainage during video laparoscopy, or an increase in abdominal size during video thoracoscopy suggests a diaphragmatic defect.

In the case of an undulating course of the postoperative period, clamping of the pleural drainage with a clamp and performing spiral computed tomography of the chest and abdominal organs allows to detect pneumoperitoneum and pneumothorax, which indicates the presence of pulmonary and diaphragmatic rupture.

The change in the position of the injured person in bed led to a deterioration of his status due to the separation of the pleural adhesions and the opening of the junction between the abdominal and pleural cavities.

The use of video thoracoscopy, video laparoscopy, and spiral computed tomography does not always provide complete information about the existing diaphragmatic injuries.

Evaluation of complaints, anamnesis, objective and laboratory, and instrumental examination data in the dynamics allows to diagnose the existing pathology of the lungs and diaphragm.

Conflicts of interest: none.

Authorship contributions: conception and design, critical revision of the article — E. M. K.;
acquisition of data — V. V. M., S. A. S., V. O. B.;
analysis and interpretation of data, drafting the article — V. V. N., O. H. P.

References

1. Атлас бойової хірургічної травми (досвід антитерористичної операції / операції об'єднаних сил). Під заг. ред. В.І. Цимбалюка. Харків: Колегіум; 2021. 385 с.
2. Беленький В, Бородай В, Михайлюсов Р, Негодуйко В. Особенности оказания специализированной хирургической помощи при огнестрельных ранениях торакоабдоминальной области. Экстренная медицина. 2022;(5.76):65-9. https://doi.org/10.22141/2224-0586.5.76.2016.76437.
3. Грінцов ОГ, Климовицький ВГ, Длугоканський ДМ, Висоцький АГ, Куницький ЮЛ, Христуленко АО, Гончаров ВВ. Діагностика ушкоджень діафрагми при поєднаній травмі. Травма. 2012;13(3):95-6.
4. Курінний ВВ. Індивідуальна анатомічна мінливість будови діафрагми людини. Автореф. дис….канд. мед. наук. Харків; 2019. 19 с.
5. Шипілов СА. Удосконалення методів діагностики та хірургічного лікування поранених з вогнепальними ушкодженнями діафрагми. Автореф. дис….канд. мед. наук. Харків; 2020. 20 с.
6. Abdellatif W, Chow B, Hamid S, et al. Unravelling the mysteries of traumatic diaphragmatic injury: an up-to-date review. Canadian Association of Radiologists Journal. 2020;71(3):313-21. doi: 10.1177/0846537120905133.
7. Bang G, Motto G, Yamben M, Chappi C, Chopkeng J, Biwole D, Nonga B. Traumatic rupture of the diaphragm: retrospective study of 27 cases operated in three hospitals in Yaoundé (Cameroon). Surgical Science. 2022;13:207-15. doi: 10.4236/ss.2022.134026.
8. Corbellini C, Costa S, Canini T, Villa R, Contessini Avesani E. Diaphragmatic rupture: A single-institution experience and literature review. Ulus Travma Acil Cerrahi Derg. 2017 Sep;23(5):421-6. doi: 10.5505/tjtes.2017.78027. PMID: 29052830.
9. Prezman-Pietri M, Rabinel P, Périé G, Georges B, Brouchet L, Vardon Bounes F. Thoracic damage control: let's think about intrathoracic packing. Am J Case Rep. 2018 Dec 24;19:1526-9. doi: 10.12659/AJCR.911097. PMID: 30581190; PMCID: PMC6320551.
10. Weaver AA, Schoell SL, Talton JW, Barnard RT, Stitzel JD, Zonfrillo MR. Functional outcomes of thoracic injuries in pediatric and adult occupants. Traffic Inj Prev. 2018 Feb 28;19(sup1):S195-S198. doi: 10.1080/15389588.2018.1426927. PMID: 29584488; PMCID: PMC6776991.

Е. М. Хорошун [1, 2], В. В. Макаров [1, 2], В. В. Негодуйко [1, 2], С. А. Шипілов [1, 2], В. О. Бородай [2], О. Г. Петюнін [1, 3]

[1] Харківський національний медичний університет

[2] Військово-медичний клінічний центр Північного регіону Збройних сил України, Харків

[3] Харківський інститут медицини та біомедичних наук

Особливості діагностики та лікування постраждалого з політравмою при переважанні закритої травми грудної клітки із розривом легені та діафрагми. Клінічний випадок

Розглянуто клінічний випадок. Висвітлено клінічні ознаки травматичного розриву діафрагми та легені на тлі хвилеподібного перебігу післяопераційного періоду. Частіше трапляються відкриті ушкодження діафрагми, ніж закриті. У наведеному клінічному випадку закрита травма грудної клітки і живота була отримана внаслідок дорожньо-транспортної пригоди. Травма була поєднаною та тяжкою з ознаками травматичного шоку. Правобічна локалізація ушкодження діафрагми, що трапляється рідше. Тяжкий стан хворого з дихальною недостатністю (частота дихання — понад 30 на хвилину) був показанням для проведення штучної вентиляції легень, що унеможливлювало збір скарг і анамнезу.

Індивідуальна просторова топографія діафрагми зумовлена розмірами і розташуванням органів черевної порожнини, тілобудовою та залежить від лінії дослідження. Переміщення внутрішніх органів у плевральну порожнину свідчить про розрив діафрагми, але в наведеному випадку позапечінкове розташування дефекту діафрагми було прикрито печінкою, нижньою часткою правої легені та спайковим процесом. Збільшення розміру живота на тлі політравми та штучної вентиляції легень при закритій травмі грудей і живота, збільшення скидання повітря крізь плевральний дренаж під час відеолапароскопії, збільшення розміру живота під час відеоторакоскопії, перетиснення затискачем плеврального дренажу з виконанням спіральної комп'ютерної томографії органів грудної клітки та органів черевної порожнини дає змогу виявити пневмоперіонеум і пневмоторакс, що засвідчує наявність дефекту діафрагми та легені. Використання відеоторакоскопії, відеолапароскопії та спіральної комп'ютерної томографії не завжди надає повну інформацію щодо наявних ушкоджень діафрагми, тому перевагу слід віддавати динамічному спостереженню й виконанню контрольних променевих досліджень.

Ключові слова: травматичний розрив діафрагми, травматичний розрив легені, політравма.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

Khoroshun EM, Makarov VV, Negoduyko VV, Shypilov SA, Borodai VO, Petiunin OH. Features of diagnosis and treatment of a polytrauma victim with predominant closed chest trauma with lung and diaphragm rupture. Clinical case. Ukrainian Therapeutic Journal. 2024;3:59-65. http://doi.org/10.30978/UTJ2024-3-59.

DOI http://doi.org/10.30978/UTJ2024-3-66
УДК 616.379-008.64

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

Цукровий діабет 3С типу. З чим ми маємо справу? Огляд

Г. Д. Фадєєнко,
О. Є. Гріднєв,
О. О. Буряковська

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

Наведено оновлені дані про термін «цукровий діабет 3 типу», його сучасну класифікацію, патофізіологічні механізми розвитку та особливості лікування, визначення цукрового діабету, його епідеміологію та класифікацію, ґрунтуючись на рекомендаціях Американської діабетичної асоціації, а також визначення гострого панкреатиту, його епідеміологічні особливості та найчастіші ускладнення, зокрема цукровий діабет 3С типу. Висвітлено статистичні дані щодо ризику розвитку таких ускладнень гострого панкреатиту, як порушення вуглеводного обміну. Описано історичні передумови фатальних ускладнень гострого панкреатиту — гіперглікемічних станів. Висвітлено патофізіологічні механізми розвитку цукрового діабету 3С типу: місцеве та системне запалення, втрата острівцевої тканини підшлункової залози, дизрегуляція інсулін-інкретинової вісі, автоімунна деструкція β-клітин підшлункової залози тощо. Описано роль генетичних чинників у розвитку цукрового діабету на тлі гострого панкреатиту. Наведено основні та додаткові діагностичні критерії цукрового діабету 3С типу, запропоновані різними авторами, оскільки нині відсутні стандартизовані уніфіковані критерії. Висвітлено диференційну характеристику й особливості діагностики цукрового діабету 1, 2 і 3С типу. Обговорені таргетні цілі глікемії для пацієнтів із цукровим діабетом 3С типу. Наголошено на необхідності проведення скринінгу та профілактики порушення вуглеводного обміну в пацієнтів із перенесеним гострим панкреатитом. Надано сучасні рекомендації щодо лікування цукрового діабету 3С типу та обговорено можливість використання інсуліну в режимі базис/болюс для досягнення компенсації вуглеводного обміну. Наголошено на необхідності компенсації зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози для поліпшення засвоєння жирів і жиророзчинних вітамінів.

Ключові слова:
цукровий діабет 3С типу, панкреатогенний діабет, панкреатит, гіперглікемія.

Цукровий діабет (ЦД) — це група захворювань, які характеризуються стійкою і рецидивною гіперглікемією. За оцінками, на діабет хворіють понад 500 млн дорослих осіб у світі [2]. Згідно з діабетологічними рекомендаціями виділяють кілька типів діабету. Усі вони зумовлені дефіцитом виробництва або функції інсуліну, або обома чинниками. У 2011 р. Американська діабетична асоціація (ADA) разом із Всесвітньою організацією охорони здоров'я анонсували новий тип діабету, пов'язаний з екзокринними захворюваннями підшлункової залози. Часто для цього типу діабету використовують терміни «панкреатогенний діабет» або «ЦД 3С типу» [2], «вторинний панкреатичний діабет» [29] і «ЦД, пов'язаний з екзокринною дисфункцією підшлункової залози» [31]. У 2022 р. на з'їзді Європейського панкреатичного клубу запропоновано термін «постпанкреатичний цукровий діабет». Цей тип діабету має іншу причину, патофізіологію, клінічну картину, діагностичні критерії, лікування та прогноз порівняно з діабетом 1 і 2 типу.

Мета огляду — провести аналіз сучасної літератури щодо визначення, епідеміології, етіології, патогенетичних механізмів розвитку і тактики ведення ЦД 3С типу.

Виділяють 8 підтипів ЦД 3 типу [8]:

- 3А — генетичний дефект β-клітин підшлункової залози;
- 3В — генетичний дефект інсуліну (синдром інсулінорезистентності);

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ
CORRESPONDING AUTHOR

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*
19/02/2024
Прийнято до друку • *Accepted*
27/03/2024

- 3C — розвивається при первинному ураженні підшлункової залози;
- 3D — цукровий діабет, що супроводжує ендокринопатії (синдром Кушинга, глюкагонома, акромегалія тощо);
- 3E — медикаментозний діабет (спричинений прийомом глюкокортикоїдів, тіазидних діуретиків, β-адреноблокаторів тощо);
- 3F — діабет інфекційної етіології (цитомегаловірус);
- 3G — рідкісніші форми (імуноопосередкований діабет);
- 3H — рідкісні генетичні синдроми (синдром Дауна, синдром Тернера, синдром Клайнфельтера тощо).

Епідеміологія гострого панкреатиту та цукрового діабету 3С типу

Панкреатогенний діабет, або ЦД 3С типу, є вторинним діабетом, що розвивається внаслідок руйнування або втрати тканини підшлункової залози. На його частку припадає близько 8 % від усіх випадків ЦД. До етіологічних чинників належать хронічний панкреатит (76 %), неоплазія підшлункової залози (9 %), гемохроматоз (8 %), кістозний фіброз (4 %) і резекція підшлункової залози (3 %) [15].

Гострий панкреатит — це запальне захворювання підшлункової залози, яке призводить до понад 300 тис. госпіталізацій на рік. У США витрати на лікування цього захворювання перевищують 2 млрд доларів щорічно [11, 25]. Глобальна сукупна захворюваність становить 34 випадки на 100 тис. населення на рік з виразною відмінністю в різних регіонах Так, на півночі США захворюваність значно вища (58,2 випадку на 100 тис. населення на рік), ніж в Європі (24,7 і 15,0 випадків на 100 тис. населення на рік у Швеції та Данії відповідно) [20, 24, 35]. Загальний рівень смертності становить близько 1,2 на 100 тис. людино-років [32]. Близько 80 % хворих на гострий панкреатит мають легкий клінічний перебіг. У пацієнтів із помірним або тяжким перебігом часто має місце панкреанекроз і/або органна недостатність, що спричиняє тривале перебування в лікарні [19] та має важливі віддалені наслідки — зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози, ускладнення внаслідок некрозу підшлункової залози, повторні епізоди гострого панкреатиту [1, 27, 34, 35].

Історично минущу гіперглікемію вважали лише тимчасовим явищем гострого панкреатиту під час госпіталізації. Проте два нещодавніх метааналізи виявили нові дані щодо хронізації та високої частоти захворюваності на ЦД на тлі гострого панкреатиту. Установлено, що в близько чверті пацієнтів із гострим панкреатитом протягом трьох років після одужання розвинеться ЦД [7, 36]. Важливо, що в це оцінювання не залучали пацієнтів з існуючим ЦД, який спостерігається у близько 25 % пацієнтів із гострим панкреатитом [6]. Нещодавнє проспективне дослідження виявило розвиток ЦД у 3, 7, 9 і 11 % пацієнтів через 6, 12, 18 і 24 міс відповідно після епізоду гострого панкреатиту [5]. У тривалих (не менше ніж 5 років) дослідженнях під час подальшого спостереження кумулятивний рівень захворюваності на «новий» ЦД, пов'язаний із гострим панкреатитом, збільшився до 40 % [36]. Попри це, точний час розвитку ендокринної дисфункції після епізоду гострого панкреатиту складно спрогнозувати. Важливим аспектом прогнозування розвитку панкреатогенного діабету є ступінь тяжкості панкреатиту: при середньотяжкому й тяжкому перебігу ризик вище. В одному дослідженні продемонстровано розвиток ЦД у 56 % пацієнтів із тяжким перебігом гострого панкреатиту порівняно з 23 % у пацієнтів із легким перебігом [12]. Однак розвиток ЦД у пацієнтів із легким ненекротичним гострим панкреатитом свідчить про наявність впливу інших чинників, таких як обтяжений сімейний анамнез, надмірна маса тіла або ожиріння, недостатність фізичної активності, порушення харчової поведінки тощо.

Патофізіологічні механізми розвитку цукрового діабету 3С типу

Патофізіологічні механізми розвитку панкреатогенного ЦД вивчені недостатньо, імовірно, існує багато чинників із різним потенційним внеском, наприклад, втрата маси острівцевих клітин підшлункової залози, активація автоімунних механізмів, спричинених гострим панкреатитом, спільні етіологічні чинники ризику, місцеві та системні запальні процеси, зміни інсулін-інкретинової вісі тощо (рисунок). Особливо важливо розуміти внесок як зазначених чинників, так і потенційної генетичної схильності, щоб визначити можливості профілактики ЦД 3С типу.

Чинники, які спричиняють розвиток ЦД 1 типу (наприклад, наявність автоантитіл та/або чутливих генетичних поліморфізмів), недостатньо вивчені в цьому аспекті. Клінічні спостереження свідчать, що потреба в інсуліні при ЦД 3С типу подібна до такої при ЦД 1 типу [29]. У пацієнтів з ЦД 1 типу виявляють підвищення одного або більше автоантитіл після імунної активації. У 70—80 % пацієнтів є антитіла до декарбоксилази глутамінової кислоти (GAD65), інсуліну (IAA), асоційованого з інсуліномою автоантигену 2 (IA2A), транспортера цинку (ZnT8A) та/або тетраспаніну 7. Ці автоімунні маркери є ознакою ЦД 1 типу і виробляються у відповідь на

Рисунок. Патогенетичні механізми розвитку ЦД 3С типу [15]

автореактивні Т-клітини, що розпізнають власні антигени та неоантигени β-клітин. За відсутності гострого панкреатиту після виявлення автоантитіл у пацієнтів може минути від кількох місяців до кількох років до маніфесту діабету, що вказує на латентну фазу захворювання [4]. Можливість того, що гостре запалення підшлункової залози може призвести до подібної активації імунітету, не була широко вивчена, але є дані про виявлення автоантитіл у пацієнтів із панкреатогенним ЦД [18]. Можна припустити, що сильна місцева і системна запальна відповідь при гострому панкреатиті може призвести до посттрансляційної модифікації ендогенних білків β-клітин (інсулін) і острівцевих нуклеїнових кислот. Дійсно, нещодавно визнано, що такі модифіковані неоепітопи спричиняють загибель β-клітин при 1 типі діабету, а їх виробництво підсилюється в умовах стресу ендоплазматичного ретикулуму та запалення [26]. Ці білки можуть діяти як автоантигени, спричиняючи автоімунні реакції зі зниженням секреції інсуліну та маніфестом діабету. Однак жодне дослідження систематично не оцінювало активність автоімунітету під час та після епізоду гострого панкреатиту.

Відомо, що гострі запальні захворювання підшлункової залози спричиняють потужну місцеву та системну запальну відповідь, навіть за легкого перебігу. Зазвичай активується система інтерлейкінів, зокрема інтерлейкіну-6. Цей показник також підвищується при ожирінні, інсулінорезистентності та ЦД 2 типу [33]. До інших можливих патогенетичних механізмів розвитку ЦД 3С типу можна віднести ожиріння, тригліцеридемію, екзокринну недостатність підшлункової залози. Ожиріння та гіпертригліцеридемія є відомими чинниками ризику розвитку як ЦД 2 типу, так і гострого панкреатиту. Їхня наявність до початку епізоду гострого панкреатиту підвищує ризик розвитку ЦД і потенційно може прискорити маніфестування діабету [28, 30]. Екзокринна недостатність підшлункової залози виникає у 30 % пацієнтів упродовж трьох років після епізоду гострого панкреатиту [16, 17]. У хворих з екзокринною недостатністю підшлункової залози порушується вісь інкретин-інсулін, що призводить до порушення секреції гормону інкретину. Це змінює секрецію глюкозозалежних інкретинових гормонів інсулінотропного поліпептиду (GIP) і глюкагоноподібного пептиду-1 (GLP-1). Деякі дослідження в пацієнтів із панкреатогенним ЦД показали, що замісна терапія ферментами підшлункової залози частково усуває цей дефіцит [14].

Нові дані підтверджують потенційний зв'язок між відомими генетичними чинниками ризику ЦД і розвитком панкреатогенного діабету. У дослідженні, проведеному в Північній Америці, серед 2685 пацієнтів із хронічним панкреатитом виявлено наявність однонуклеотидних поліморфізмів (SNP), пов'язаних з ЦД 3С типу, у 27 % випадків [13].

Діагностичні критерії цукрового діабету 3С типу

Загальноприйнятих критеріїв діагностики діабету 3С типу немає. Необхідно оцінювати ознаки захворювання підшлункової залози в пацієнта з анамнезом гострого або хронічного панкреатиту чи хронічного болю в животі. Ретельний анамнез

і фізикальне обстеження мають важливе значення для пацієнтів із вперше виявленою гіперглікемією. Є різні показники ADA, за якими можна оцінити пацієнта з діагнозом ЦД, — рівень глюкози натще, пероральний тест на толерантність до глюкози та/або глікозильований гемоглобін [9]. Відповідно до ADA, крім стандартних критеріїв для діагностики ЦД, для встановлення діагнозу ЦД 3С типу потрібна наявність додаткових критеріїв:

1. Діагностичні критерії ЦД: глікозильований гемоглобін ≥ 6,5 % або глюкоза в крові натще ≥ 7,0 ммоль/л, глюкоза в крові через 2 год під час глюкозотолерантного тесту ≥ 11,1 ммоль/л [9].

2. Порушення екзокринної функції підшлункової залози.

3. Підтвердження того, що діабет є вторинним щодо екзокринного захворювання підшлункової залози.

N. Ewald та R. G. Bretzel запропонували такі основні критерії діабету типу 3С (мають бути всі):

1. Екзокринна недостатність підшлункової залози, діагностована за допомогою прямого або функціонального тесту моноклональної фекальної еластази-1.

2. Запалення підшлункової залози, візуалізоване за допомогою ендоскопічного ультразвукового дослідження, магнітно-резонансної або комп'ютерної томографії.

3. Відсутність автоімунних маркерів ЦД 1 типу [10].

До другорядних критеріїв належать порушення функції β-клітин підшлункової залози (визначення С-пептиду), відсутність резистентності до інсуліну, порушення секреції GLP-1 та/або панкреатичного поліпептиду, а також низькі сироваткові концентрації жиророзчинних вітамінів (A, D, E і K). Однак ці критерії мають обмеження — збіг ознак з давнім діабетом 1 і 2 типу, супутня інсулінорезистентність тощо.

У таблиці наведено критерії диференційної діагностики ЦД 1, 2 та 3С типу.

Таргетні цілі та лікування цукрового діабету 3С типу

ADA не визначає цілей для контролю глікемії в пацієнтів із діабетом 3С типу, а також безпечне значення для глікованого гемоглобіну, але виділяє стадії гіпоглікемії, які мають особливе значення в цих пацієнтів:

Рівень 1 — глюкоза від 54 до 69 мг/дл;

Рівень 2 — глюкоза від 50 до 54 мг/дл;

Рівень 3 (тяжка гіпоглікемія) — глюкоза < 54 мг/дл, що потребує медичної допомоги.

Тяжкі гіпоглікемічні випадки асоціюються зі збільшенням у 3,4 разу 5-річної смертності у хворих на ЦД 3С типу [22].

Попри брак даних щодо клінічного лікування ЦД 3С типу, є певне обґрунтування для розуміння можливості його профілактики, скринінгу та лікування.

Інсулін — найчастіше рекомендована терапія для пацієнтів із діабетом 3С типу та найефективніша. Однак слід з обережністю визначати дозу інсуліну через ризик гіпоглікемій. Інсулін є єдиним рекомендованим лікарським засобом при терапії хворих на ЦД 3С типу, але бракує доказів переваг певної схеми лікування зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози для поліпшення засвоєння жирів і жиророзчинних вітамінів. Недостатність підшлункової залози спричиняє порушення всмоктування поживних речовин. Замісна терапія панкреатичними ферментами може поліпшити глікемічний контроль [14, 21].

Таблиця. Особливості діагностики типів цукрового діабету [3, 4]

Параметр	Цукровий діабет 1 типу	Цукровий діабет 2 типу	Цукровий діабет 3С типу
Глікований гемоглобін, %	≥ 6,5	≥ 6,5	≥ 6,5
Глюкоза крові натще, ммоль/л	≥ 7,0	≥ 7,0	≥ 7,0
С-пептид натще (норма — 0,5—2,0 нг/дл), нг/дл	Дуже низький рівень (< 0,2)	Нормальний або високий рівень	Низький або нормальний рівень
Кетоацидоз	Часто	Рідко	Рідко
Гіпоглікемії	Часто	Рідко	Часто
Острівцеві автоантитіла	Є	Немає	Немає
Екзокринна недостатність (фекальна еластаза < 200 мкг/г)	Немає	Немає	Є
Безперервний моніторинг глюкози	Гіперглікемія або реактивна гіпоглікемія	Гіперглікемія	Епізоди чергування гіпоглікемій і гіперглікемій

Висновки

Цукровий діабет 3С типу є ускладненням захворювання підшлункової залози, яке може бути неправильно та не в повному обсязі діагностоване. Ретельний збір анамнезу та використання відповідних діагностичних досліджень допоможе клініцистам ідентифікувати пацієнтів із діабетом 3С типу та надати належну допомогу, що поліпшить їхній прогноз.

Лікарі мають бути обізнані з ЦД 3С типу. Рекомендовано проводити щорічний скринінг пацієнтів після епізоду гострого панкреатиту та приділяти їм особливу увагу.

Наведені дані свідчать, що ЦД 3С типу стає дедалі визнанішим клінічним об'єктом, але існуючі дані обмежені та неоднорідні. Необхідно провести дослідження, щоб усунути прогалини в знаннях.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження — О. Є. Г.; збір та опрацювання матеріалу, написання тексту — О. О. Б.; редагування — Г. Д. Ф., О. Є. Г.

Список літератури

1. Ahmed Ali U, Issa Y, Hagenaars JC, Bakker OJ, van Goor H, Nieuwenhuijs VB, Bollen TL, van Ramshorst B, Witteman BJ, Brink MA, Schaapherder AF, Dejong CH, Spanier BW, Heisterkamp J, van der Harst E, van Eijck CH, Besselink MG, Gooszen HG, van Santvoort HC, Boermeester MA; Dutch Pancreatitis Study Group. Risk of recurrent pancreatitis and progression to chronic pancreatitis after a first episode of acute pancreatitis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2016 May;14(5):738-46. doi: 10.1016/j.cgh.2015.12.040. PMID: 26772149.
2. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care. 2012 Jan;35 Suppl 1(Suppl 1):S64-71. doi: 10.2337/dc12-s064.
3. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2022 Diabetes Care 2022;45(Suppl. 1):S17-S38. https://doi.org/10.2337/dc22-S002.
4. Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW. Type 1 diabetes. Lancet. 2014 Jan 4;383(9911):69-82. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60591-7. PMID: 23890997; PMCID: PMC4380133.
5. Bharmal SH, Cho J, Alarcon Ramos GC, et al. Trajectories of glycaemia following acute pancreatitis: a prospective longitudinal cohort study with 24 months follow-up. J Gastroenterol. 2020 Aug;55(8):775-88. doi: 10.1007/s00535-020-01682-y. PMID: 32494905.
6. Brindise E, Elkhatib I, Kuruvilla A, Silva R. Temporal trends in incidence and outcomes of acute pancreatitis in hospitalized patients in the United States From 2002 to 2013. Pancreas. 2019 Feb;48(2):169-75. doi: 10.1097/MPA.0000000000001228. PMID: 30629021.
7. Das SL, Singh PP, Phillips AR, Murphy R, Windsor JA, Petrov MS. Newly diagnosed diabetes mellitus after acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. Gut. 2014 May;63(5):818-31. doi: 10.1136/gutjnl-2013-305062. PMID: 23929695.
8. Dite P, Bojkova M, Belobradkova J, Zak P, Kianicka B. Chronic pancreatitis and diabetes of exocrine pancreas / type 3c diabetes mellitus / post-pancreatitis diabetes mellitus. J Gastrointestin Liver Dis. 2022 Dec 16;31(4):371-4. doi: 10.15403/jgld-4744. PMID: 36535041.
9. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, Collins BS, Hilliard ME, Isaacs D, Johnson EL, Kahan S, Khunti K, Leon J, Lyons SK, Perry ML, Prahalad P, Pratley RE, Seley JJ, Stanton RC, Gabbay RA, on behalf of the American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2023. Diabetes Care. 2023 Jan 1;46(Suppl 1):S19-S40. doi: 10.2337/dc23-S002. Erratum in: Diabetes Care. 2023 Feb 01;: Erratum in: Diabetes Care. 2023 Sep 1;46(9):1715. PMID: 36507649; PMCID: PMC9810477.
10. Ewald N, Bretzel RG. Diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases (Type 3c) — Are we neglecting an important disease? Eur J Intern Med. 2013 Apr;24(3):203-6. doi: 10.1016/j.ejim.2012.12.017. PMID: 23375619.
11. Fagenholz PJ, Fernández-del Castillo C, Harris NS, Pelletier AJ, Camargo CA Jr. Direct medical costs of acute pancreatitis hospitalizations in the United States. Pancreas. 2007 Nov;35(4):302-7. doi: 10.1097/MPA.0b013e3180cac24b. PMID: 18090234.
12. Garip G, Sarandöl E, Kaya E. Effects of disease severity and necrosis on pancreatic dysfunction after acute pancreatitis. World J Gastroenterol. 2013 Nov 28;19(44):8065-70. doi: 10.3748/wjg.v19.i44.8065. PMID: 24307801; PMCID: PMC3848155.
13. Goodarzi MO, Nagpal T, Greer P, et al.; Consortium for the Study of Chronic Pancreatitis, Diabetes, and Pancreatic Cancer (CPDPC). Genetic Risk Score in Diabetes Associated With Chronic Pancreatitis Versus Type 2 Diabetes Mellitus. Clin Transl Gastroenterol. 2019 Jul;10(7):e00057. doi: 10.14309/ctg.0000000000000057. PMID: 31232720; PMCID: PMC6708663.
14. Hart PA, Bellin MD, Andersen DK, Bradley D, Cruz-Monserrate Z, Forsmark CE, Goodarzi MO, Habtezion A, Korc M, Kudva YC, Pandol SJ, Yadav D, Chari ST; Consortium for the Study of Chronic Pancreatitis, Diabetes, and Pancreatic Cancer (CPDPC). Type 3c (pancreatogenic) diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis and pancreatic cancer. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2016 Nov;1(3):226-37. doi: 10.1016/S2468-1253(16)30106-6. PMID: 28404095; PMCID: PMC5495015.
15. Hart PA, Bradley D, Conwell DL, et al. Diabetes following acute pancreatitis. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2021 Aug;6(8):668-75. doi: 10.1016/S2468-1253(21)00019-4. PMID: 34089654; PMCID: PMC8277724.
16. Hollemans RA, Hallensleben NDL, Mager DJ, Kelder JC, Besselink MG, Bruno MJ, Verdonk RC, van Santvoort HC; Dutch Pancreatitis Study Group. Pancreatic exocrine insufficiency following acute pancreatitis: Systematic review and study level meta-analysis. Pancreatology. 2018 Apr;18(3):253-62. doi: 10.1016/j.pan.2018.02.009. PMID: 29482892.
17. Huang W, de la Iglesia-García D, Baston-Rey I, et al. Exocrine pancreatic insufficiency following acute pancreatitis: systematic review and meta-analysis. Dig Dis Sci. 2019 Jul;64(7):1985-2005. doi: 10.1007/s10620-019-05568-9. PMID: 31161524; PMCID: PMC6584228.
18. Kahara T, Takamura T, Otoda T, Ishikura K, Matsushita E. Transient anti-GAD antibody positivity and acute pancreatitis with pancreas tail swelling in a patient with susceptible haplotype for type 1 diabetes mellitus. Intern Med. 2009;48(21):1897-9. doi: 10.2169/internalmedicine.48.2393. PMID: 19881242.
19. Lee PJ, Papachristou GI. New insights into acute pancreatitis. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2019 Aug;16(8):479-96. doi: 10.1038/s41575-019-0158-2. PMID: 31138897.
20. Lindkvist B, Appelros S, Manjer J, Borgström A. Trends in incidence of acute pancreatitis in a Swedish population: is there really an increase? Clin Gastroenterol Hepatol. 2004 Sep;2(9):831-7. doi: 10.1016/s1542-3565(04)00355-6. PMID: 15354285.
21. Makuc J. Management of pancreatogenic diabetes: challenges and solutions. Diabetes Metab Syndr Obes. 2016 Aug 25;9:311-5. doi: 10.2147/DMSO.S99701. PMID: 27601927; PMCID: PMC5003514.
22. McCoy RG, van Houten HK, Ziegenfuss JY, Shah ND, Wermers RA, Smith SA. Increased mortality of patients with diabetes reporting severe hypoglycemia. Diabetes Care. 2012 Sep;35(9):1897-901. doi: 10.2337/dc11-2054. PMID: 22699297; PMCID: PMC3425008.

23. Moran A, Brunzell C, Cohen RC, Katz M, Marshall BC, Onady G, Robinson KA, Sabadosa KA, Stecenko A, Slovis B; CFRD Guidelines Committee. Clinical care guidelines for cystic fibrosis-related diabetes: a position statement of the American Diabetes Association and a clinical practice guideline of the Cystic Fibrosis Foundation, endorsed by the Pediatric Endocrine Society. Diabetes Care. 2010 Dec;33(12):2697-708. doi: 10.2337/dc10-1768. PMID: 21115772; PMCID: PMC2992215.
24. Nøjgaard C. Prognosis of acute and chronic pancreatitis — a 30-year follow-up of a Danish cohort. Dan Med Bull. 2010 Dec;57(12):B4228. PMID: 21122467.
25. Peery AF, Crockett SD, Murphy CC, et al. Burden and cost of gastrointestinal, liver, and pancreatic diseases in the United States: Update 2021. Gastroenterology. 2022 Feb;162(2):621-44. doi: 10.1053/j.gastro.2021.10.017. PMID: 34678215; PMCID: PMC10756322.
26. Purcell AW, Sechi S, DiLorenzo TP. The evolving landscape of autoantigen discovery and characterization in type 1 diabetes. Diabetes. 2019 May;68(5):879-86. doi: 10.2337/dbi18-0066. PMID: 31010879; PMCID: PMC6477901.
27. Rahib L, Smith BD, Aizenberg R, Rosenzweig AB, Fleshman JM, Matrisian LM. Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States. Cancer Res. 2014 Jun 1;74(11):2913-21. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-14-0155. Erratum in: Cancer Res. 2014 Jul 15;74(14):4006. PMID: 24840647.
28. Szentesi A, Párniczky A, Vincze Á, et al. Multiple hits in acute pancreatitis: components of metabolic syndrome synergize each other's deteriorating effects. Front Physiol. 2019 Sep 20;10:1202. doi: 10.3389/fphys.2019.01202. PMID: 31620021; PMCID: PMC6763590.
29. Woodmansey C, McGovern AP, McCullough KA, et al. Incidence, demographics, and clinical characteristics of diabetes of the exocrine pancreas (Type 3c): A retrospective cohort study. Diabetes Care. 2017 Nov;40(11):1486-93. doi: 10.2337/dc17-0542. PMID: 28860126.
30. Wu D, Xu Y, Zeng Y, Wang X. Endocrine pancreatic function changes after acute pancreatitis. Pancreas. 2011 Oct;40(7):1006-11. doi: 10.1097/MPA.0b013e31821fde3f. PMID: 21705952.
31. Wynne K, Devereaux B, Dornhorst A. Diabetes of the exocrine pancreas. J Gastroenterol Hepatol. 2019 Feb;34(2):346-54. doi: 10.1111/jgh.14451. PMID: 30151918.
32. Xiao AY, Tan ML, Wu LM, et al. Global incidence and mortality of pancreatic diseases: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression of population-based cohort studies. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2016 Sep;1(1):45-55. doi: 10.1016/S2468-1253(16)30004-8. PMID: 28404111.
33. Xu E, Pereira MMA, Karakasilioti I, et al. Temporal and tissue-specific requirements for T-lymphocyte IL-6 signalling in obesity-associated inflammation and insulin resistance. Nat Commun. 2017 May 3;8:14803. doi: 10.1038/ncomms14803. PMID: 28466852; PMCID: PMC5418621.
34. Yadav D, Lee E, Papachristou GI, O'Connell M. A population-based evaluation of readmissions after first hospitalization for acute pancreatitis. Pancreas. 2014 May;43(4):630-7. doi: 10.1097/MPA.0000000000000078. PMID: 24681876.
35. Yadav D, O'Connell M, Papachristou GI. Natural history following the first attack of acute pancreatitis. Am J Gastroenterol. 2012 Jul;107(7):1096-103. doi: 10.1038/ajg.2012.126. PMID: 22613906.
36. Zhi M, Zhu X, Lugea A, Waldron RT, Pandol SJ, Li L. Incidence of new onset diabetes mellitus secondary to acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. Front Physiol. 2019 May 31;10:637. doi: 10.3389/fphys.2019.00637. PMID: 31231233; PMCID: PMC6558372.

G. D. Fadieienko, O. Y. Gridnyev, O. O. Buriakovska

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

Type 3c diabetes mellitus: what are we dealing with? Review

The authors presented updated data on the term «type 3 diabetes mellitus», its modern classification, pathophysiological mechanisms of development and features of treatment, its definitions, epidemiology and modern classification based on the recommendations of the American Diabetes Association. Definitions and epidemiological features of acute pancreatitis and its most frequent complications, including 3c type diabetes have been described. Statistical data were presented on the risk of developing complications of acute pancreatitis in the form of carbohydrate metabolism disorders. Historical prerequisites of fatal complications of acute pancreatitis in the form of hyperglycemic states were also described. The pathophysiological mechanisms of the development of type 3c diabetes, namely local and systemic inflammation, loss of islet tissue of the pancreas, dysregulation of the insulinincretin axis, autoimmune destruction of βcells of the pancreas, etc. were highlighted in detail. The role of genetic factors in the development of diabetes against the background of acute pancreatitis is described. Currently there are no standardized unified criteria of type 3c diabetes, thus the main and additional diagnostic criteria according to the different authors have been analyzed in detail. The differential characteristics and features of the diagnosis of diabetes mellitus by type and peculiarities of the diagnosis of type 1, 2 and 3c diabetes mellitus have been presented. The discussion on the glycemic target goals for patients with type 3c diabetes and the need for screening and prevention of carbohydrate metabolism disorders in patients with acute pancreatitis has been outlined. The authors provided current recommendations for the treatment of type 3c diabetes and discussed the possibilities of the use of insulin in the basis/bolus mode to achieve compensation of carbohydrate metabolism. The necessity to compensate pancreas exocrine insufficiency to improve the assimilation of fats and fat-soluble vitamins has been emphasized.

Keywords: type 3C diabetes mellitus, pancreatogenic diabetes, pancreatitis, hyperglycemia.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

Фадєєнко ГД, Гріднєв ОЄ, Буряковська ОО. Цукровий діабет 3С типу. З чим ми маємо справу? Огляд. Український терапевтичний журнал. 2024;3:66-71. http://doi.org/10.30978/UTJ2024-3-66.

Fadieienko GD, Gridnyev OY, Buriakovska OO. Type 3c diabetes mellitus: what are we dealing with? Reviw. Ukrainian Therapeutic Journal. 2024;3:66-71. http://doi.org/10.30978/UTJ2024-3-66. Ukrainian.

DOI http://doi.org/10.30978/UTJ2024-3-72
УДК 616.61-056.7

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

Ліпопротеїнова гломерулопатія: що відомо? Огляд літератури

В. А. Чернишов

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

Огляд літератури присвячено актуальній проблемі сучасної нефрології — ліпопротеїновій гломерулопатії (ЛПГП), рідкісному гломерулярному порушенню, що призводить до нефротичного синдрому і/або хронічної ниркової недостатності. Висвітлено первинний генетичний дефект при ЛПГП, який пов'язаний із гетерозиготними мутаціями гена аполіпопротеїну Е (АпоЕ) у ділянці зв'язування ліпопротеїнів низької густини (ЛПНГ) з відповідним рецептором, що підвищує спорідненість мутантних АпоЕ-вмісних ліпопротеїнів до стінки гломерулярних капілярів. Представлено дані популяційних досліджень щодо поширеності ЛПГП, сучасні уявлення про її патогенез, зокрема про головну патогенетичну ланку — пошкодження структури та функції АпоЕ внаслідок гетерозиготних мутацій гена АпоЕ. Розглянуто участь АпоЕ-вмісних ліпопротеїнів, до складу яких входять ізоформи АпоЕ, у формуванні гломерулярних депозитів, ліпопротеїнових тромбів у просвіті гломерулярних капілярів, а також роль макрофагів у патогенезі ренального ліпідозу. Описано гістологічну картину, притаманну ЛПГП, внутрішньогломерулярні та екстраренальні чинники її розвитку, особливості ліпідного спектра крові, які супроводжують клінічний перебіг ЛПГП. Наведено діагностичні критерії ЛПГП, клінічні вияви цього гломерулярного порушення, прогноз при ЛПГП, ускладнення ЛПГП і асоційовані з нею коморбідні стани. Особливу увагу приділено лікуванню ЛПГП, без якого хвороба прогресує до термінальної хронічної ниркової недостатності. Обговорюються можливості сучасних гіполіпідемічних засобів (фібратів, похідних нікотинової кислоти, статинів, моноклональних антитіл до аполіпопротеїну СІІІ) щодо корекції порушень ліпідного обміну, з якими асоціюється ЛПГП. Наведено перспективні препарати, які можна буде застосовувати в пацієнтів із ЛПГП (інгібітори натрійзалежного ко-транспортера глюкози 2, антиоксиданти, антиконвульсант топірамат) після проведення спеціальних досліджень. Увагу приділено іншим лікувальним заходам при ЛПГП (аферезу ліпопротеїнів низької густини з гепарин-індукованою екстракорпоральною преципітацією, імуноадсорбційній терапії стафілококовим протеїном А, трансплантації нирки). Наголошено на необхідності проведення експериментальних і клінічних досліджень, які дадуть змогу розширити уявлення про етіологію та патогенез ЛПГП, поліпшити її діагностику й ефективність лікування.

Ключові слова:
ліпопротеїнова гломерулопатія, аполіпопротеїн Е, епідеміологія, патогенез, клінічні вияви, діагностичні критерії, лікування.

Після першого описання в 1989 р. ліпопротеїнова гломерулопатія (ЛПГП) відома як рідкісне гломерулярне порушення, що призводить до нефротичного синдрому (НС) і/або хронічної ниркової недостатності (ХНН) [16]. При ЛПГП спостерігаються протеїнурія (ПУ), підвищені концентрації в сироватці крові ліпопротеїнів (ЛП), багатих на тригліцериди (ТГ) та їхніх ремнантів, і гістологічні ознаки ліпопротеїнових тромбів (ЛПТ) у просвіті гломерулярних капілярів (ГК) при дефіциті пінистих клітин. Це патологічний стан з обтяженим сімейним анамнезом. Первинний генетичний дефект асоціюється з гетерозиготними мутаціями гена аполіпопротеїну Е (АпоЕ) у ділянці зв'язування ліпопротеїнів низької густини (ЛПНГ) із відповідним рецептором [29]. Зростає кількість доказів про важливу роль мутацій гена АпоЕ у підвищенні спорідненості мутантних АпоЕ-вмісних ЛП до стінки ГК і спроможності мутантних ЛП до формування агрегатів у разі підвищення їхньої концентрації в судинному

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ
CORRESPONDING AUTHOR

Чернишов
Володимир Анатолійович
д. мед. н., пров. наук. співр. відділу профілактики і лікування хвороб нирок при коморбідних станах
E-mail: vladimiran549@ukr.net
http://orcid.org/0000-0001-6189-4595

Отримано • *Received*
01/08/2024
Прийнято до друку • *Accepted*
29/08/2024

просвіті [13, 21]. Якщо не лікувати ЛПГП, то зазвичай хвороба прогресує до термінальної стадії хронічної хвороби нирок (ХХН). Дослідження ефектів сучасних гіполіпідемічних засобів (ГЛЗ) при ЛПГП свідчить на користь похідних фіброєвої кислоти — фібратів, які позитивно впливають на клінічні вияви та гістологічні зміни в тканині нирок. Останніми роками зросла кількість описаних випадків ЛПГП у світі. Спостерігається прогрес у дослідженні механізмів та відтворенні експериментальних моделей ЛПГП на тваринах.

Мета огляду літератури — обговорити епідеміологічні та клінічні особливості ЛПГП, патофізіологічні механізми, що призводять до її виникнення, діагностичні критерії, за допомогою яких можна підтвердити наявність у пацієнта ЛПГП, сучасні напрями лікування.

Проведено пошук джерел за 2017—2023 рр. у базах даних PubMed/Medline, Scopus, Web of Science інформаційної мережі Internet за ключовими словами «lipoprotein glomerulopathy», «apolipoprotein E», «epidemiology», «pathogenesis», «clinical manifestations», «diagnostic criteria», «treatment». Для аналізу відібрано 31 статтю.

Історична довідка

У 1988 р. на щорічному засіданні Японського товариства з нефрології T. Saito та співавт. уперше повідомили про двох пацієнтів зі схожими клінічними ознаками ниркового пошкодження, зокрема з ліпопротеїнними відкладеннями в ГК. У 1989 р. два клінічних випадки вперше було описано в англомовній науковій літературі. Відсутність залучення інших органів у пошкодження нирок, характерні морфологічні зміни ниркової тканини вирізняли ці два випадки серед інших порушень ліпідного метаболізму. Наявність ліпопротеїнних відкладень у просвіті ниркових гломерул, порушення ліпідного обміну, які нагадують III тип гіперліпідемії (ГЛП), стали підставою для введення в нефрологічну практику нового діагнозу «ліпопротеїнова гломерулопатія». Відомо, що III тип ГЛП характеризується підвищенням вмісту в сироватці крові як холестерину (ХС), так і ТГ, накопиченням у циркуляції неповністю катаболізованих ЛП, багатих на ТГ, ксантоматозом і мультифокальним атеросклерозом, що швидко прогресує. Більшість пацієнтів з III типом ГЛП є гомозиготами за ізоформою АпоЕ2 (фенотип АпоЕ2/Е2). Деякі гетерозиготні носії ізоформи АпоЕ2 унаслідок поліморфізму гена АпоЕ мають фенотипи АпоЕ2/Е3 або АпоЕ2/Е4 [23].

У 1991 р. S. Oikawa та співавт. повідомили про підвищені рівні АпоЕ у 6 пацієнтів із ЛПГП. Їх об'єднували схожі результати обстеження: ПУ (1,6—10,0 г/добу), нормальна активність лецитин-холестерин-ацил-трансферази, ліпідний профіль, що нагадував III тип ГЛП, і значне підвищення концентрації АпоЕ в сироватці крові (> 10 мг/дл) порівняно з пацієнтами контрольної групи, в яких виявлено НС і ГЛП без ЛПТ у просвіті ГК або IIb тип ГЛП без ХХН. З 6 пацієнтів фенотип АпоЕ2/Е3 був наявним у 5, фенотип АпоЕ4/Е4 — в 1, що дало підстави припустити участь АпоЕ асоційованої ГЛП та ізоформ АпоЕ в порушенні обміну ЛП.

У подальшому підтверджено сімейну природу ЛПГП, описано її сімейні випадки, що дало підстави припустити успадкування хвороби разом із мутантними ізоформами АпоЕ у складі ЛП, які накопичуються в просвіті ГК. У 1997 р. описано мутацію АпоЕ Sendai (Arg145Cys), у 1998 р. — мутацію АпоЕ Kyoto (Arg25Cys). Проведення молекулярно-генетичних досліджень із дезоксирибонуклеїновою кислотою гена АпоЕ дало змогу ідентифікувати 17 мутацій АпоЕ, асоційованих із ЛПГП [13, 21].

Поширеність ліпопротеїнової гломерулопатії у світі. Вікові та статеві характеристики популяції пацієнтів із ліпопротеїновою гломерулопатією

Згідно із статистичними даними, у Китаї зареєстровано 207 пацієнтів із ЛПГП (1,43 випадку на 10 млн населення), в Японії — 47 (3,74 випадку на 10 млн населення). У Китаї випадки ЛПГП переважно реєструють у південно-західних і південно-східних провінціях країни, тоді як в Японії — переважно в центральних та північно-східних регіонах. Ще 20 випадків ЛПГП зареєстровано в інших країнах світу. Загалом відомо про 274 випадки ЛПГП (137 чоловіків і 137 жінок віком від 7 до 72 років (середній вік — 35 років)). Щодо віку виявлення захворювання, то лише 188 (68,6 %) пацієнтів мали відповідну медичну документацію, яка підтверджувала верифікацію діагнозу вперше в певному віці. Так, 8 (4,2 %) випадків ЛПГП виявлено у віці до 10 років, 23 (12,2 %) — у віці 11—17 років, 112 (59,6 %) — у віці 18—45 років, 42 (22,3 %) — у віці 46—65 років, 3 (1,6 %) — у віці понад 65 років. Отже, близько 60 % пацієнтів із ЛПГП належать до вікової групи 18—45 років (дорослих осіб молодого віку). Специфічну мутацію АпоЕ Kyoto виявлено у 53 (19,3 %) пацієнтів, мутацію АпоЕ Tokyo-Maebashi — у 13 (4,7 %), мутацію АпоЕ Sendai — у 14 (5,1 %) [13]. Щодо географії специфічних мутацій, то мутація АпоЕ Sendai в Китаї не зареєстрована, мутація АпоЕ Kyoto переважно трапляється в провінції Sichuan у південно-західному Китаї, мутація АпоЕ Tokyo-Maebashi — у провінції Beijing. Можна припустити, що в кожному

географічному регіоні для кожної специфічної мутації знайдеться спільний генетичний пращур і спільні генетичні нащадки певного типу мутацій АпоЕ [14, 21].

Патогенез ліпопротеїнової гломерулопатії

Точний патогенез ЛПГП остаточно не з'ясовано. Певна низка патогенетичних ланок пов'язана з пошкодженням структури та функції АпоЕ, що є головним у патогенезі ЛПГП. Тривалий час припускали, що дефектні ЛП можуть відкладатися в нирковій тканині. У всіх описаних випадках були наявні гетерозиготні мутації гена АпоЕ, які поєднувалися з підвищеними сироватковими концентраціями АпоЕ-вмісних ЛП і виявленням АпоЕ в гломерулярних депозитах. Пошкодження структури й порушення функції нирок можуть бути провідними ланками в патогенезі утворення ліпопротеїнних агрегатів, оскільки при ЛПГП не спостерігається значних уражень інших органів і систем організму з наслідками ниркової дисфункції. Однак відомі випадки повторного розвитку ЛПГП у трансплантованій нирці змушують погодитися з тим, що структурно-функціональні ниркові розлади не є обов'язковими для розвитку ЛПГП.

Для пояснення взаємозв'язку між порушеннями ліпідного обміну та ХХН J. F. Moorhead у 1982 р. запропонував гіпотезу ліпідної нефротоксичності. У 1987 р. T. Farragiana та J. Cheng після аналізу патоморфологічних особливостей змін у тканині нирок при ренальних ліпідозах дійшли висновку, що накопичення ліпідів у нирках чи будь-яких інших тканинах виникає через вроджені аномалії ліпідного метаболізму або є наслідком складних метаболічних розладів.

У подальших кількох дослідженнях отримано чіткі докази причинного взаємозв'язку між порушеним метаболізмом ліпідів і ХХН. Дослідників зацікавили патологічні зміни гломерулярного апарату нирок, які асоціювалися з наявністю в циркуляції мутантних форм АпоЕ в АпоЕ-вмісних ЛП.

Як відомо, АпоЕ входить до складу частинок ліпопротеїнів дуже низької густини (ЛПДНГ), ліпопротеїнів проміжної густини (ЛППГ), ЛПНГ, ліпопротеїнів високої густини (ЛПВГ) і залишкових компонентів (ремнантів) хіломікронів (ХМ) і забезпечує зв'язок усіх цих аполіпопротеїнів з аполіпопротеїн-B,E (АпоВ/Е)-рецепторами та рецепторами до АпоЕ. Спорідненість АпоВ/Е-рецепторів до АпоЕ-вмісних ЛП у 20—25 разів вища, ніж до аполіпопротеїн В (АпоВ)-вмісних ЛПНГ [19].

Ген АпоЕ, розташований у 19-й хромосомі людини в сегменті q13.2, кодує протеїн АпоЕ з молекулярною масою 34 кДа, який перебуває в циркуляції у вигляді глікопротеїну, що містить 299 основних амінокислот, як сигнального пептиду [13].

Людський ген АпоЕ має три алеля (e2, e3 і e4), які кодують три відповідні ізоформи АпоЕ (Е2, Е3 та Е4), що відрізняються за амінокислотним складом і спорідненістю до АпоВ/Е-рецепторів. У дослідженнях *in vitro* встановлено, що частинки ЛПНГ так само, як і АпоВ/Е-рецептори, можуть із високим ступенем спорідненості з'єднуватися з частинками АпоЕ3 або АпоЕ4-вмісних ЛП. Молекула АпоЕ4 відрізняється від АпоЕ3 заміною аргініну (Arg) на цистеїн (Cys) у положенні 112 амінокислотної послідовності (Arg112Cys). АпоЕ2-вмісні ЛП унаслідок заміни цистеїну на аргінін у положенні 158 амінокислотної послідовності (Cys158Arg) не здатні з'єднуватися з АпоВ/Е-рецепторами [3]. Ізоформа АпоЕ3 є найпоширенішою в загальній популяції (75 % осіб мають фенотип АпоЕ3/Е3). Носії фенотипу АпоЕ3/Е3 зазвичай мають нормоліпідемію. В осіб із фенотипом АпоЕ2/Е2 високий ризик тяжкої дисбеталіпопротеїнемії (III типу ГЛП) та атеросклерозу. Поширеність атерогенного фенотипу АпоЕ2/Е2 серед населення становить 1 : 100, але сімейну дисбеталіпопротеїнемію виявляють лише в 1—2 % осіб із таким фенотипом. Повна відсутність АпоЕ призводить до накопичення ЛППГ і ремнантів ХМ та розвитку атеросклерозу в молодому віці [23]. Ізоформи АпоЕ1, АпоЕ5 і АпоЕ7 відомі як мінорні та виникають унаслідок мутацій гена АпоЕ, що призводить до заміни амінокислот у певних положеннях амінокислотних послідовностей молекули АпоЕ. Відомо, що ізоформа АпоЕ5 залучена в механізми пошкодження нирок [7].

АпоЕ відомий також як багатофункціональний аполіпопротеїн, синтез якого відбувається переважно в печінці та деяких інших органах (головний мозок, нирки) і клітинах (адипоцити, макрофаги). Він виконує роль ліганду в рецептор-опосередкованому поглинанні ЛП печінкою та регулятора кліренсу ЛП із циркуляторного русла. У головному мозку компоненти молекули АпоЕ продукуються астроцитами та клітинами глії, а побудова молекули аполіпопротеїну відбувається в цереброспінальній рідині. Численні функції центральної нервової системи опосередковуються участю в них АпоЕ. З ізоформою АпоЕ4 асоціюється високий ризик хвороби Альцгеймера через втрату повноцінної участі АпоЕ в регуляції когнітивної функції. Відомо, що кількість АпоЕ, яка вивільнюється із макрофагів, є малою, але достатньою для редукції атеросклерозу без зниження гіперхолестеринемії (ГХС). Варто уваги, що саме з макрофагами пов'язана участь АпоЕ в пошкодженні нирок [25].

Гломерулярні пошкодження, що асоціюються з мутаціями АпоЕ, відомі як АпоЕ2-гомозиготна гломерулопатія (АпоЕ2ГГП) та ЛППГ. АпоЕ2ГГП спостерігається в носіїв мутації АпоЕ2/Е2. Гістологічно виявляється гломерулосклероз (ГС) зі значною інфільтрацією ниркової тканини пінистими клітинами макрофагального походження, іноді — з непластинчастими ЛПТ [21]. АпоЕ2ГГП за гістологічною картиною складно відрізнити від діабетичної нефропатії (ДН), яка супроводжує перебіг цукрового діабету (ЦД). Ізоформа АпоЕ2 вважається важливим чинником ризику (ЧР) виникнення ДН при ЦД 1 та 2 типу.

Більшість пацієнтів із ІІІ типом ГЛП є гомозиготами за ізоформою АпоЕ2 (фенотип АпоЕ2/Е2) і мають порушення ліпідного обміну, які призводять до гломерулярних пошкоджень через пінисті макрофаги. Одного генетичного дефекту АпоЕ зазвичай недостатньо для маніфестації клінічно значущої сімейної дисбеталіпопротеїнемії. Так, фенотип АпоЕ2/Е2 виявляють у популяції з частотою 1 : 100, тоді як сімейну дисбеталіпопротеїнемію — із частотою 1 : 5000. Тому необхідні інші ЧР, які б сприяли клінічній реалізації змін фенотипу АпоЕ. Це можуть бути традиційні ЧР серцево-судинних захворювань: ожиріння, артеріальна гіпертензія, ЦД, гіпотиреоїдизм, обтяжений сімейний анамнез. Імовірно, що комбінація цих чинників може спричинити порушення кліренсу ремнантних форм ЛП (зокрема ХМ), зниження експресії АпоВ/Е-рецепторів на поверхні клітинних мембран, підвищення синтезу ЛПДНГ. Відомо, що ІІІ тип ГЛП рідко маніфестує в чоловіків до настання пубертатного періоду, а в жінок — до періоду менопаузи, що підтверджує існування гормонального контролю за сімейним порушенням ліпідного обміну [23].

АпоЕ2ГГП, яка асоціюється з ІІІ типом ГЛП через однаковий АпоЕ2/Е2 фенотип, може бути результатом негативного впливу на гломерули надлишку в сироватці крові ТГ, ЛПДНГ, ЛППГ опосередковано через навантажені ліпідами макрофаги (пінисті макрофаги). Іноді спостерігається цитологічна картина утворення ЛПТ чи неімунних субендотеліальних або субепітеліальних щільних відкладень, які не мають пластинчастої структури. Отже, важливими ознаками гломерулярного пошкодження при АпоЕ2ГГП є ГС, виразна інфільтрація ниркової тканини макрофагами, перенавантаженими ліпідами і ЛП з мутантною ізоформою АпоЕ2, поодинокі ЛПТ без пластинчастої структури [21].

Відомі також кілька випадків мутації АпоЕ Toyonaka (Ser197Cys), які поєднуються з гомозиготною мутацією АпоЕ2/Е2. У цих випадках гістологічна картина в гломерулах нагадує неімуноподібну мембранозну нефропатію, а накопичення АпоЕ в гломерулах виявляють за допомогою мас-спектроскопії. При мутації АпоЕ Toyonaka (Ser197Cys) молекули АпоЕ позбавлені ліпідного шару внаслідок пошкодження спіральної структури, малий розмір цих молекул дає їм змогу проникати крізь гломерулярну базальну мембрану (ГБМ). При цьому електронна мікроскопія виявляє щільні відкладення в субепітеліальній, субендотеліальній та мезангіальній ділянках ГБМ. Мутація АпоЕ Toyonaka індукує ІІІ тип ГЛП у результаті зв'язування мутантного АпоЕ (Ser197Cys) із рецептором до ЛППГ через N-термінальний домен. У разі поєднання мутації Toyonaka з мутацією АпоЕ2/Е2 (Cys158Arg) роль останньої в індукції ІІІ типу ГЛП зникає через дисфункцію С-термінального домену, який з'єднується з ліпідами. Молекули АпоЕ, позбавлені ліпідного шару, унаслідок зменшення розміру накопичуються в гломерулах у вигляді щільних відкладень переважно в субепітеліальній ділянці ГБМ, цьому сприяє наявність у структурі АпоЕ2 позитивно зарядженої амінокислоти (аргініну) [8].

Особливістю ЛППГ, яка відрізняє її від АпоЕ2ГГП, є асоціація з гетерозиготними мутаціями гена АпоЕ в ділянці зв'язку ЛППГ із відповідним рецептором. Більшість пацієнтів із ІІІ типом ГЛП є гомозиготами за ізоформою АпоЕ2 (фенотип АпоЕ2/Е2). Деякі гетерозиготні носії ізоформи АпоЕ2 унаслідок поліморфізму гена АпоЕ мають фенотипи АпоЕ2/Е3 або АпоЕ2/Е4. Іноді в пацієнтів виявляють порушення здатності рецептора до ЛППГ з'єднуватися з нормальною ізоформою АпоЕ3. Аналогічні порушення описано в родинах з абсолютним дефіцитом АпоЕ [23]. Окрім наведених класичних гетерозиготних фенотипів АпоЕ, описано випадки гетерозиготних місенс-мутацій у ділянці сайту з'єднання ЛППГ з рецептором [12, 21] та гетерозиготних мутацій, наслідком яких є делеція (втрата) кількох амінокислот [28].

Специфічна мутація АпоЕ Sendai асоціюється з початком відкладання ЛПТ у ГК. Заміна проліну на аргінін у мутантному АпоЕ через втрату молекулою АпоЕ α-спіральної структури призводить до зниження активності з'єднання АпоЕ-вмісних ЛПДНГ і ЛППГ із відповідними рецепторами в ділянці сайту з'єднання. Відкладанню ЛПТ із пластинчастою структурою без пінистих клітин у просвіті ГК сприяє, імовірно, наявність в молекулі мутантного АпоЕ Sendai позитивно зарядженої амінокислоти (аргініну), що полегшує проникнення ЛП крізь ГБМ [6, 31].

При специфічній мутації АпоЕ Kyoto, як свідчать експерименти з АпоЕ лізосомами, лише

10 % молекул АпоЕ в АпоЕ-вмісних ЛП можуть демонструвати нормальну здатність до взаємодії з відповідними рецепторами в ділянці сайту з'єднання, що може спричинити аполіпопротеїнну агрегацію мутантних молекул АпоЕ Kyoto в ГК [6, 21].

На відміну від АпоЕ2ГГП важливою гістологічною ознакою ЛПГП є наявність розширених ГК із накопиченням в їхньому просвіті ЛПТ пластинчастої структури, які не містять пінистих клітин [4, 21].

Мінорна ізоформа АпоЕ5 при ізоелектричному фокусуванні виявляє значно вищий позитивний заряд, ніж АпоЕ4. Мінорна ізоформа АпоЕ5 (Glu3Lys) трапляється в 0,1 % осіб японської популяції. Носії АпоЕ5 мають високий ризик ГХС і атеросклерозу, незважаючи на вдвічі вищу здатність АпоЕ5-вмісних ЛП з'єднуватися з ЛПНГ рецепторами порівняно з носіями ізоформи АпоЕ3. Припускають, що ГХС у носіїв мінорної ізоформи апоЕ5 виникає внаслідок пригнічення активності рецепторів до ЛПНГ у печінці й тканинах через надмірне поглинання з циркуляторного русла АпоЕ5-вмісних ліпопротеїнів [7]. З мінорною ізоформою АпоЕ5 пов'язане виникнення ЛПГП у нирковому трансплантаті через один рік після трансплантації трупної нирки.

Описано випадки поєднання мутації АпоЕ5 (Glu3Lys) з АпоЕ2/Е2 (Cys158Arg), АпоЕ Chicago [10], АпоЕ Sendai і АпоЕ3 [13, 21]. У носіїв гетерозиготних фенотипів АпоЕ5/АпоЕ Chicago або АпоЕ5/АпоЕ Sendai тригерним ЧР ЛПГП є гіпертригліцеридемія (ГТГ) із рівнем ТГ ≥ 400 мг/дл (4,51 ммоль/л). У носіїв гетерозиготного фенотипу АпоЕ5/АпоЕ3 спостерігаються ГХС, фокальний сегментарний ГС, накопичення пінистих макрофагів у стінках і просвіті ГК [6, 31]. Припускають участь мінорної ізоформи АпоЕ5 як ЧР ЛПГП [10, 31].

Щодо патогенетичної ролі макрофагів, то важливо пам'ятати, що гломерулярна інфільтрація пінистими макрофагами не є гістологічною ознакою ЛПГП. Для ЛПГП властива наявність ЛПТ у просвіті ГК унаслідок накопичення ЛП, до складу яких входять ізоформи АпоЕ. У низці досліджень установлено, що макрофаги продукують невелику кількість АпоЕ, якої достатньо для пригнічення ГЛП і атеросклерозу. В одному з експериментів макрофаги, які продукували АпоЕ Sendai, залучалися в патогенез ЛПГП у мишей із трансплантованим кістковим мозком і одночасно виявляли антиатерогенні властивості. Дослідники дійшли висновку, що макрофаги беруть участь у метаболізмі АпоЕ-вмісних ЛП, а гіперактивність макрофагів чи їх супресія є важливими чинниками патогенезу різних типів ренального ліпідозу. Оскільки АпоЕ2ГГП і ЛПГП демонструють низьку генетичну пенетрантність, припускають, що функції макрофагів важливі як етіологічні чинники при цих гломерулопатіях, а на активність перебігу зазначених варіантів гломерулопатій впливає вивільнена кількість АпоЕ, зокрема його мутантних ізоформ. Отже, необхідні подальші дослідження ролі макрофагів і макрофагального ліпідозу в патогенезі уражень ниркових гломерул [13, 21].

За даними світлової мікроскопії, типовою патоморфологічною ознакою ЛПГП є дилатація ГК, у просвіті яких містяться вакуолярні або еозинофільногранулярні тромби з ліпідними компонентами, до складу яких, окрім ліпідів, входять АпоЕ і АпоВ-вмісні ЛП. Ліпопротеїнові тромби характеризуються концентричною пластинчастою структурою, яка при електронній мікроскопії нагадує відбиток пальця [4]. Відкладання ЛПТ у просвіті ГК спричинюють внутрішньогломерулярні чинники — негативний заряд ГБМ та звивиста будова ГК. З екстраренальних чинників до розвитку ЛПГП призводять продукти ліпідної пероксидації, які чинять безпосередній негативний вплив на паренхіматозні ниркові клітини. Роль оксидантного стресу і ГЛП при ЛПГП доводить ремісія ниркового пошкодження після лікування антиоксидантом пробуколом і ГЛЗ фенофібратом [17].

У пацієнтів із ЛПГП виявляють мутації гена АпоЕ в поєднанні з мутаціями інших генів, мутаціями інтронів або регуляторних послідовностей, наслідками епігенетичних чи зовнішньосередовищних впливів. Так, пошкодження гломерул, які нагадують гістологічну картину ЛПГП, описано в мишей з експериментально відтвореним атеросклерозом унаслідок дефекту гена, що кодує скавенжер рецептор класу В типу I (SR-BI) до ЛПВГ. Гістологічна картина ниркового пошкодження поліпшується при використанні в експерименті ГЛЗ з антиоксидантною активністю пробуколу [15]. Такі патогенетичні чинники прогресування ХХН, як фіброз, апоптоз, локальне пошкодження ниркової тканини, інфільтрація ниркової паренхіми імунними клітинами, можуть бути причетними до виникнення ЛПГП. Проведення експериментальних та клінічних досліджень дасть змогу розширити уявлення про етіологію й патогенез ЛПГП.

Діагностичні критерії ліпопротеїнової гломерулопатії

Уперше діагностичні критерії ЛПГП запропонували японські нефрологи в 2006 р.: 1) різні рівні ПУ, 2) дилатація просвіту ГК, наявність у ньому блідо забарвлених субстанцій при

світловій мікроскопії, 3) концентрична пластинчаста структура субстанцій у просвіті дилатованих гломерул, яка при електронній мікроскопії нагадує відбиток пальця, 4) III тип ГЛП із високим вмістом АпоЕ в крові, який асоціюється з гетерозиготними АпоЕ фенотипами (Е2/Е3 або Е2/Е4, іноді Е1/Е3 чи іншими) при електрофорезі з ізоелектричним фокусуванням. Оскільки генетичне тестування не є обов'язковим для підтвердження діагнозу, воно може бути запропоновано пацієнтам із підозрою на ЛПГП, коли це можливо.

Клінічні вияви і прогноз при ліпопротеїновій гломерулопатії

Клінічні вияви ЛПГП завжди неспецифічні. Спочатку клінічний перебіг ЛПГП може бути без симптомів. Поява останніх зазвичай асоціюється із затримкою рідини в організмі. У 70 % пацієнтів може мати місце НС. Рівні ПУ можуть суттєво відрізнятися в різних пацієнтів (0,5—24,0 г/добу). Без відповідного лікування ЛПГП зазвичайно прогресує та в майже половині пацієнтів завершується термінальною стадією ХХН упродовж 1—27 років. Термінальна ХХН спостерігається при таких АпоЕ генотипах, як Kyoto, Tokyo-Maebashi, Osaka, Kurashiki, Guangzhou та Sendai. Щодо фенотипів АпоЕ, то випадки термінальної стадії ХХН спостерігаються при фенотипах АпоЕ2/Е3 і АпоЕ3/Е3. Однак на підставі лише типів мутацій АпоЕ визначити прогноз ЛПГП складно [5, 11].

Ліпідний і ліпопротеїнний профіль пацієнтів із ліпопротеїновою гломерулопатією

Пацієнти з ЛПГП вирізняються підвищеними сироватковими рівнями АпоЕ. Абсолютні рівні АпоЕ становлять 3,9—71,0 мг/дл, середня концентрація — 11,14—17,1 мг/дл, що вдвічі перевищує нормальний популяційний рівень (5,57—8,55 мг/дл). Важливою ознакою ГЛП при ЛПГП є ГТГ із рівнем ТГ (ЛПДНГ) >4—6 ммоль/л. Гіперліпідемія нагадує сімейну дисбеталіпопротеїнемію (III тип ГЛП), вперше описану в 1967 р. як сімейний гомозиготний дефект АпоЕ (фенотип АпоЕ2/Е2), при якому через наявність ізоформи Е2 порушується з'єднання АпоЕ2-вмісних ЛПНГ із відповідними АпоВ/Е-рецепторами гепатоцитів і периферичних тканин. Хоча ЛПГП асоціюється з порушеннями ліпідного обміну, які нагадують сімейну дисбеталіпопротеїнемію (III тип ГЛП), при ЛПГП на відміну від III типу ГЛП відсутні ксантоматоз і мультифокальний атеросклероз [3].

Ускладнення ліпопротеїнової гломерулопатії та асоційовані з нею коморбідні стани

З ускладнень ЛПГП описано внутрішньосудинну коагуляцію та атиповий гемолітичний уремічний синдром. Відомі коморбідні з ЛПГП стани: спленомегалія, таласемія, псоріаз, абдомінальна аортальна аневризма, плевральний випіт та нейрофіброматоз I типу. Однак не існує доказів взаємозв'язку цих захворювань із ЛПГП [13, 20].

Оскільки головною патоморфологічною особливістю ЛПГП є ліпопротеїновий тромбоз у просвіті дилатованих ГК, іноді виникає потреба в проведенні диференціальної діагностики з макроглобулінемічною і кріоглобулінемічною нефропатіями [4].

Лікування ліпопротеїнової гломерулопатії

Якщо не лікувати ЛПГП, то хвороба зазвичай прогресує до термінальної стадії ХХН. Асоціація ЛПГП із порушеннями ліпідного обміну, які нагадують III тип ГЛП із притаманним для нього підвищенням у сироватці крові багатих на ТГ ЛПДНГ та ЛППГ, змушує клініцистів застосовувати ГЛЗ, спрямовані на усунення ГТГ, яка, як відомо, погіршує функціональний стан нирок. Застосування фібратів у деяких пацієнтів із ЛПГП дає змогу поліпшити клінічні вияви та гістологічну картину в нирковій тканині.

Фенофібрат і безафібрат можуть суттєво знизити сироваткові концентрації ТГ (ЛПДНГ) унаслідок агоністичної дії на нуклеарний рецептор, активований проліфератором пероксисом, завдяки цьому відбувається стимуляція активності ферменту ліпопротеїнліпази (ЛПЛ), що сприяє зниженню вмісту в сироватці крові ТГ і ЛПНГ. Узагальнені результати застосування фібратів у 35 пацієнтів із ЛПГП свідчать, що через 12 міс використання цього класу ГЛЗ суттєво поліпшується ліпідний профіль, зменшується ПУ, підвищується рівень сироваткового альбуміну, значно знижується вміст АпоЕ, не погіршується функція нирок [10]. Японські дослідники для профілактики прогресування ниркової дисфункції застосовували селективний модулятор α-рецепторів, активованих проліфератором пероксисом, пемафібрат, який продемонстрував безпечний профіль використання, виразний гіполіпідемічний і антипротеїнуричний ефекти в пацієнтів із ЛПГП [30].

Нісеритрол — похідне нікотинової кислоти застосовують для корекції порушень ліпідного обміну та зниження ПУ в пацієнтів із ХХН, що асоціюється з ГЛП. Досвід використання нісеритролу при ЛПГП обмежується двома випадками через відсутність відповіді пацієнтів на статини і не може вважатися достатнім [13].

З інших похідних нікотинової кислоти при ЛППГП досліджують ніацин через його корисні ліпідні та неліпідні ефекти [26].

Статини застосовано в невеликої кількості пацієнтів із ЛППГП через здатність цих препаратів підвищувати експресію рецепторів до ЛПНГ на поверхні мембран гапатоцитів, чинити гіпохолестеринемічний, гіпотригліцеридемічний і антиоксидантний ефекти, поліпшувати функцію судинного ендотелію, знижувати ПУ та сприяти збереженню функції нирок. Невелика кількість спостережень не дає змоги провести оцінку ефективності статинотерапії при ЛППГП.

З інших ГЛЗ перспективним може бути використання моноклональних антитіл до аполіпопротеїну CIII (АпоCIII), який вважають потужним інгібітором ЛПЛ. Інактивація АпоCIII моноклональними антитілами дає змогу ферменту ЛПЛ здійснювати ефективний ліпопротеїнліполіз багатих на ТГ ліпопротеїнів (ЛПДНГ, ЛППГ), рівні яких є зазвичай підвищені при ЛППГП унаслідок мутацій гена АпоЕ [9, 22].

У деяких пацієнтів із ЛППГП зареєстровано позитивний ефект комбінованого застосування ГЛЗ з інгібіторами ренін-ангіотензин-альдостеронової системи [4].

Інгібітори натрійзалежного ко-транспортера глюкози 2 (НЗКТГ2) довели ефективність для корекції ПУ при ХХН незалежно від наявності ЦД. На підставі доказів користі й безпечності інгібіторів НЗКТГ2 при спадкових хворобах нирок (синдром Альпорта) [2], слід провести дослідження цих препаратів у пацієнтів із ЛППГП [13].

Процедура аферезу із системою, яка містить гепарин для адсорбції ЛПНГ в колонці, замість звичайного ЛПНГ аферезу з декстран сульфат колонками може бути корисною для лікування ЛППГП. Наявність гепарину в преципітаційній системі знижує ризик анафілактичних реакцій на інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту та сприяє повній ремісії гломерулопатії за короткий термін. На думку дослідників, гепарин активує як плазмову ЛПЛ, так і печінкову тригліцеридліпазу, що спричинює ліпопротеїнліполіз багатих на ТГ ЛПДНГ та ЛППГ і виведенню їх із циркуляції. Припускають, що зниження сироваткового вмісту цих ЛП завдяки стимулювальній дії гепарину на плазмову і печінкову ЛПЛ сприяє нефропротекції при ЛППГП, яка поєднується з III типом ГЛП [24, 27].

Досвід застосування імуноадсорбційної терапії стафілококовим протеїном А у 13 пацієнтів із ЛППГП у Китаї свідчить про швидке зниження ПУ, сироваткових рівнів АпоЕ, зникнення ЛПТ у просвіті ГК за даними повторної біопсії. Спостереження за пацієнтами після імуноадсорбційної терапії виявило повернення ПУ до вихідного рівня у 6 пацієнтів упродовж 12 міс. Чотирьом із них проведено повторну ефективну імуноадсорбційну терапію стафілококовим протеїном А. Оскільки протеїн А виявляє високу спорідненість до Fc ділянки імуноглобуліну G і діє як Fcγ-рецептор, він спроможний компенсувати дефіцит Fcγ-рецепторів при ЛППГП і таким чином поліпшити функцію нирок. Попри позитивний клінічний ефект, імуноадсорбційна терапія має недоліки — ускладнення інвазивної процедури, висока вартість лікування та ризик інфекції [13, 21].

Антиоксиданти, окрім пробуколу (вітамін С, поліфеноли, N-ацетилцистеїн, алопуринол, природні полісахариди, пентоксифілін, метилбардоксолон), можуть бути кандидатами в дослідженнях ефекту антиоксидантної терапії на прогресування ЛППГП [13].

Антиконвульсант топірамат в експерименті на мишах із дефіцитом АпоЕ, окрім помірного зниження сироваткового вмісту ліпідів та глюкози, виявляє нефропротекторний ефект і може бути перспективним для розробки засобів корекції гломерулярного ліпідозу [18].

Трансплантація нирки та імуносупресивна терапія після трансплантації не були ефективними в лікуванні ЛППГП. Це пов'язано з тим, що надлишок у циркуляції мутантних АпоЕ-вмісних ЛП у реципієнта спричинює появу ЛПТ у трансплантованій нирці [1]. Повідомляється, що в кількох випадках після трансплантації вдалося зменшити ПУ за допомогою лефлюноміду. Спочатку цей препарат пропонували для заміни преднізолону, але в подальшому з'ясувалося, що додавання лефлюноміду до преднізолону сприяє повному зникненню небажаних ниркових симптомів. Припускають, що позитивні клінічні ефекти комбінованого лікування не пов'язані з імуносупресивною дією лефлюноміду [13].

Висновки

Ліпопротеїнова гломерулопатія є гломерулярним порушенням, яке призводить до НС і/або ХНН, з обтяженим сімейним анамнезом і первинним генетичним дефектом, пов'язаним із гетерозиготними мутаціями гена АпоЕ в ділянці зв'язку ЛПНГ з відповідним рецептором, що підвищує спорідненість мутантних АпоЕ-вмісних ЛП до стінки ГК і здатність мутантних аполіпопротеїнів до формування агрегатів у разі підвищення їхньої концентрації в судинному просвіті. Вважають, що пошкодження структури і функції АпоЕ відіграє провідну роль у патогенезі ЛППГП. Гетерозиготні мутації гена АпоЕ супроводжуються підвищеними сироватковими концентраціями

АпоЕ-вмісних ЛП, до складу яких входять ізоформи АпоЕ, що відповідають певній мутації. Ці ізоформи АпоЕ виявляють також у гломерулярних депозитах у складі ліпопротеїнних агрегатів. Для ЛПГП характерною є наявність ЛПТ у просвіті ГК унаслідок накопичення ЛП, до складу яких входять ізоформи АпоЕ. При цьому ГК зазвичай розширені, а ЛПТ не містять пінистих клітин і мають концентричну пластинчасту структуру, яка нагадує відбиток пальця. Відкладанню ЛПТ у просвіті ГК сприяють внутрішньогломерулярні чинники — негативний заряд ГБМ і звивиста будова ГК. З екстраренальних чинників розвитку ЛПГП сприяють продукти ліпідної пероксидації, які чинять безпосередній негативний вплив на паренхіматозні ниркові клітини.

Запідозрити ЛПГП можна в пацієнта з III типом ГЛП, у якого в динаміці спостереження виявляють різні рівні ПУ. Імовірність ЛПГП збільшується в разі виявлення в сироватці крові високого рівня АпоЕ (> 10 мг/дл), який асоціюється з гетерозиготним АпоЕ фенотипом (Е2/Е3 або Е2/Е4 іноді Е1/Е3 чи іншими) при електрофорезі з ізоелектричним фокусуванням. Важливою ознакою ГЛП при ЛПГП є ГТГ з рівнем ТГ (ЛПДНГ) > 4—6 ммоль/л. Хоча ЛПГП асоціюється з порушеннями ліпідного обміну, які нагадують сімейну дисбеталіпопротеїнемію (III тип ГЛП), при ЛПГП на відміну від III типу ГЛП відсутні ксантоматоз і мультифокальний атеросклероз. У 70 % пацієнтів ЛПГП перебігає у вигляді НС, без відповідного лікування прогресує і в 50 % випадків завершується термінальною стадією ХХН упродовж 1—27 років. Остаточно підтвердити діагноз допомагає біопсія нирки. Світлова мікроскопія біоптату дає змогу виявити дилатацію просвіту ГК, наявність у ньому блідо забарвлених субстанцій, а електронна мікроскопія — концентричну пластинчасту структуру субстанцій у просвіті дилатованих гломерул, яка нагадує відбиток пальця.

Ліпопротеїнова гломерулопатія може перебігати з ускладненнями (внутрішньосудинна коагуляція та атиповий гемолітичний уремічний синдром).

Ліпопротеїнова гломерулопатія потребує лікування, щоб запобігти подальшому її прогресуванню до термінальної стадії ХХН. З огляду на зміни в ліпідному спектрі крові, властиві III типу ГЛП, із сучасних ГЛЗ найефективнішими вважають фібрати (фенофібрат, безафібрат, пемафібрат), які можуть суттєво поліпшити ліпідний профіль пацієнтів, значно знизити сироватковий рівень АпоЕ, зменшити ПУ, підвищити рівень сироваткового альбуміну без погіршення функції нирок. Окрім фібратів, поліпшити ліпідний спектр крові пацієнтів із ЛПГП можуть похідні нікотинової кислоти (нісеритрол, ніацин), статини, досвід ефективного використання яких обмежується невеликою кількістю спостережень. Перспективним напрямом корекції ГТГ при ЛПГП може бути використання моноклональних антитіл до АпоСIII, який вважають потужним інгібітором ЛПЛ. У деяких пацієнтів позитивно впливає на клінічний перебіг ЛПГП комбіноване застосування ГЛЗ та інгібіторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Інгібітори НЗКТГ2 з урахуванням їх доведеної ефективності в корекції ПУ при ХХН незалежно від наявності ЦД можуть бути перспективними в лікуванні ЛПГП, що зумовлює необхідність проведення досліджень. Процедура аферезу ЛПНГ з гепарин-індукованою преципітацією знижує сироватковий вміст багатих на ТГ АпоЕ-вмісних ЛП (ЛПДНГ, ЛППГ) завдяки стимулювальній дії гепарину на плазмову та печінкову ЛПЛ, сприяє нефропротекції при ЛПГП, яка поєднується з III типом ДЛП. Імуносорбційна терапія стафілококовим протеїном А при ЛПГП сприяє швидкому зниженню ПУ, сироваткового рівня АпоЕ, зникненню ЛПТ у просвіті ГК. Ці ефекти пов'язані з властивістю стафілококового протеїну А виявляти високу спорідненість до Fc-ділянки імуноглобуліну G і діяти як Fcγ-рецептор, що, імовірно, компенсує дефіцит Fcγ-рецепторів при ЛПГП. Антиоксиданти, окрім пробуколу, можуть бути кандидатами в дослідженнях ефекту антиоксидантної терапії на прогресування ЛПГП. Антиконвульсант топірамат може зацікавити дослідників для розробки засобів корекції гломерулярного ліпідозу через властивості помірно знижувати сироваткові рівні ліпідів і глюкози та виявляти нефропротекторний ефект.

Трансплантація нирки не є ефективною в лікуванні ЛПГП через появу ЛПТ у трансплантованій нирці в разі збереження в реципієнта надлишку мутантних АпоЕ-вмісних ЛП у сироватці крові.

Експериментальні та клінічні дослідження дадуть змогу розширити уявлення про етіологію й патогенез ЛПГП, поліпшити діагностику цього рідкісного гломерулярного порушення, запропонувати й впровадити в лікарську практику ефективні методи корекції гломерулярного ліпідозу та гломерулярного ліпопротеїнового тромбозу.

Конфлікту інтересів немає.

Список літератури

1. Batal I, Fakhoury G, Groopman E, D'Agati VD, Morris H. Unusual Case of Lipoprotein Glomerulopathy First Diagnosed in a Protocol Kidney Allograft Biopsy. Kidney Int Rep. 2018 Sep 28;4(2):350-354. doi: 10.1016/j.ekir.2018.09.020. PMID: 30775634; PMCID: PMC6365308.
2. Boeckhaus J, Gross O. Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors in Patients with Hereditary Podocytopathies, Alport Syndrome, and FSGS: A Case Series to Better Plan a Large-Scale Study. Cells. 2021 Jul 18;10(7):1815. doi: 10.3390/cells10071815. PMID: 34359984; PMCID: PMC8303219.
3. Boot CS, Luvai A, Neely RDG. The clinical and laboratory investigation of dysbetalipoproteinemia. Crit Rev Clin Lab Sci. 2020 Nov;57(7):458-469. doi: 10.1080/10408363.2020.1745142. Epub 2020 Apr 7. PMID: 32255405.
4. Cambruzzi E, Pêgas KL. Pathogenesis, histopathologic findings and treatment modalities of lipoprotein glomerulopathy: A review. J Bras Nefrol. 2019 Jul-Sep;41(3):393-399. doi: 10.1590/2175-8239-jbn-2018-0148. Epub 2018 Nov 8. PMID: 30421781; PMCID: PMC6788845.
5. Da Silveira-Neto JN, de Oliveira Ahn GJ, de Menezes Neves PDM, Baptista VAF, de Almeida Araújo S, Wanderley DC, Watanabe A, Watanabe EH, Murai NM, Bertollo EMG, Vieira-Neto OM, Dantas M, de Antônio SR, Costa RS, Baptista MASF, Moysés-Neto M, Onuchic LF. Lipoprotein glomerulopathy associated with the Osaka/Kurashiki APOE variant: two cases identified in Latin America. Diagn Pathol. 2021 Jul 26;16(1):65. doi: 10.1186/s13000-021-01119-x. PMID: 34311745; PMCID: PMC8314595.
6. Gai Z, Wang T, Visentin M, Kullak-Ublick GA, Fu X, Wang Z. Lipid Accumulation and Chronic Kidney Disease. Nutrients. 2019 Mar 28;11(4):722. doi: 10.3390/nu11040722. PMID: 30925738; PMCID: PMC6520701.
7. Huebbe P, Rimbach G. Evolution of human apolipoprotein E (APOE) isoforms: Gene structure, protein function and interaction with dietary factors. Ageing Res Rev. 2017 Aug;37:146-161. doi: 10.1016/j.arr.2017.06.002. Epub 2017 Jun 21. PMID: 28647612.
8. Kato T, Ushiogi Y, Yokoyama H, Hara S, Matsunaga A, Muso E, Saito T. A case of apolipoprotein E Toyonaka and homozygous apolipoprotein E2/2 showing non-immune membranous nephropathy-like glomerular lesions with foamy changes. CEN Case Rep. 2019 May;8(2):106-111. doi: 10.1007/s13730-019-00380-w. Epub 2019 Jan 30. PMID: 30701487; PMCID: PMC6450992.
9. Khetarpal SA, Zeng X, Millar JS, Vitali C, Somasundara AVH, Zanoni P, Landro JA, Barucci N, Zavadoski WJ, Sun Z, de Haard H, Toth IV, Peloso GM, Natarajan P, Cuchel M, Lund-Katz S, Phillips MC, Tall AR, Kathiresan S, DaSilva-Jardine P, Yates NA, Rader DJ. A human APOC3 missense variant and monoclonal antibody accelerate apoC-III clearance and lower triglyceride-rich lipoprotein levels. Nat Med. 2017 Sep;23(9):1086-1094. doi: 10.1038/nm.4390. Epub 2017 Aug 21. PMID: 28825717; PMCID: PMC5669375.
10. Kodera H, Mizutani Y, Sugiyama S, Miyata T, Ehara T, Matsunaga A, Saito T. A Case of Lipoprotein Glomerulopathy with apoE Chicago and apoE (Glu3Lys) Treated with Fenofibrate. Case Rep Nephrol Dial. 2017 Jul 27;7(2):112-120. doi: 10.1159/000478902. PMID: 28966924; PMCID: PMC5618396.
11. Kollbrunner L, Hirt-Minkowski P, Sanz J, Bresin E, Neuhaus TJ, Hopfer H, Jehle AW. Case Report: Lipoprotein Glomerulopathy Complicated by Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. Front Med (Lausanne). 2021 Jun 2;8:679048. doi: 10.3389/fmed.2021.679048. PMID: 34150810; PMCID: PMC8206272.
12. Ku M, Tao C, Zhou AA, Cheng Y, Wan QJ. A novel apolipoprotein E mutation (p.Arg150Cys) in a Chinese patient with lipoprotein glomerulopathy. Chin Med J (Engl). 2019 Jan 20;132(2):237-239. doi: 10.1097/CM9.0000000000000050. PMID: 30614865; PMCID: PMC6365261.
13. Li MS, Li Y, Liu Y, Zhou XJ, Zhang H. An Updated Review and Meta Analysis of Lipoprotein Glomerulopathy. Front Med (Lausanne). 2022 May 6;9:905007. doi: 10.3389/fmed.2022.905007. PMID: 35602473; PMCID: PMC9120586.
14. Li Y, Chen J, Zou Y, Wang W, Li G. Lipoprotein glomerulopathy resulting from compound heterogeneous mutations of APOE gene: A case report. Medicine (Baltimore). 2022 Feb 4;101(5):e28718. doi: 10.1097/MD.0000000000028718. PMID: 35119017; PMCID: PMC8812603.
15. Liao J, Bai J, An X, Liu Y, Wang Y, Liu G, Huang W, Xia Y. Lipoprotein Glomerulopathy-Like Lesions in Atherosclerotic Mice Defected With HDL Receptor SR-B1. Front Cardiovasc Med. 2021 Oct 8;8:734824. doi: 10.3389/fcvm.2021.734824. PMID: 34692787; PMCID: PMC8531488.
16. Lui DTW, Lee ACH, Yap DYH, Chan GSW, Tan KCB. A young Chinese man with nephrotic syndrome due to lipoprotein glomerulopathy. J Clin Lipidol. 2019 Mar-Apr;13(2):251-253. doi: 10.1016/j.jacl.2018.12.004. Epub 2018 Dec 19. PMID: 30685233.
17. Majeed NK, McLaughlin J, Gonzalez M. Lipoprotein Glomerulopathy in a Hispanic Female: A Case Report and Literature Review. Can J Kidney Health Dis. 2019 Jun 27;6:2054358119859576. doi: 10.1177/2054358119859576. PMID: 31285830; PMCID: PMC6600489.
18. Manzini S, Busnelli M, Parolini C, Minoli L, Ossoli A, Brambilla E, Simonelli S, Lekka E, Persidis A, Scanziani E, Chiesa G. Topiramate protects apoE-deficient mice from kidney damage without affecting plasma lipids. Pharmacol Res. 2019 Mar;141:189-200. doi: 10.1016/j.phrs.2018.12.022. Epub 2018 Dec 26. PMID: 30593851.
19. Marais AD. Apolipoprotein E in lipoprotein metabolism, health and cardiovascular disease. Pathology. 2019 Feb;51(2):165-176. doi: 10.1016/j.pathol.2018.11.002. Epub 2018 Dec 28. PMID: 30598326.
20. Morris CS, Bois MC, Aust CH, Thomas R, Sethi S, Maleszewski JJ. Intravascular cardiac lipoproteinosis: extrarenal manifestation of lipoprotein glomerulopathy. Cardiovasc Pathol. 2019 Sep-Oct;42:6-9. doi: 10.1016/j.carpath.2019.04.006. Epub 2019 May 7. PMID: 31158730.
21. Saito T, Matsunaga A, Fukunaga M, Nagahama K, Hara S, Muso E. Apolipoprotein E-related glomerular disorders. Kidney Int. 2020 Feb;97(2):279-288. doi: 10.1016/j.kint.2019.10.031. Epub 2019 Nov 22. PMID: 31874799.
22. Schmitz J, Gouni-Berthold I. APOC-III Antisense Oligonucleotides: A New Option for the Treatment of Hypertriglyceridemia. Curr Med Chem. 2018;25(13):1567-1576. doi: 10.2174/0929867324666170609081612. PMID: 28595549.
23. Sniderman AD, de Graaf J, Thanassoulis G, et al. The spectrum of type III hyperlipoproteinemia. J Clin Lipidol. 2018;12:1383-9. doi: 10.1016/j.jacl.2018.09.006.
24. Thompson G, Parhofer KG. Current Role of Lipoprotein Apheresis. Curr Atheroscler Rep. 2019 May 1;21(7):26. doi: 10.1007/s11883-019-0787-5. PMID: 31041550; PMCID: PMC6491397.
25. Tudorache IF, Trusca VG, Gafencu AV. Apolipoprotein E — a multifunctional protein with implications in various pathologies as a result of its structural features. Comput Struct Biotechnol J. 2017 Jun 6;15:359-365. doi: 10.1016/j.csbj.2017.05.003. PMID: 28660014; PMCID: PMC5476973.
26. Tuteja S. Activation of HCAR2 by niacin: benefits beyond lipid lowering. Pharmacogenomics. 2019 Nov;20(16):1143-1150. doi: 10.2217/pgs-2019-0092. Epub 2019 Oct 16. PMID: 31617441.
27. Waldmann E, Parhofer KG. Apheresis for severe hypercholesterolaemia and elevated lipoprotein(a). Pathology. 2019 Feb;51(2):227-232. doi: 10.1016/j.pathol.2018.10.016. Epub 2019 Jan 2. PMID: 30611543.
28. Xie W, Xie Y, Lin Z, Xu X, Zhang Y. A novel apolipoprotein E mutation caused by a five amino acid deletion in a Chinese family with lipoprotein glomerulopathy: a case report. Diagn Pathol. 2019 May 15;14(1):41. doi: 10.1186/s13000-019-0820-6. PMID: 31092271; PMCID: PMC6521367.
29. Yang M, Weng Q, Pan X, Hussain HMJ, Yu S, Xu J, Yu X, Liu Y, Jin Y, Zhang C, Li X, Ren H, Chen N, Xie J. Clinical and genetic analysis of lipoprotein glomerulopathy patients caused by APOE mutations. Mol Genet Genomic Med. 2020 Aug;8(8):e1281. doi: 10.1002/mgg3.1281. Epub 2020 May 22. PMID: 32441489; PMCID: PMC7434605.
30. Yokote K, Yamashita S, Arai H, Araki E, Suganami H, Ishibashi S, Of The K-Study Group OB. Long-Term Efficacy and Safety of Pemafibrate, a Novel Selective Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-α Modulator (SPPARMα), in Dyslipidemic Patients with Renal Impairment. Int J Mol Sci. 2019 Feb 6;20(3):706. doi: 10.3390/ijms20030706. PMID: 30736366; PMCID: PMC6386904.
31. Zou GM, Zhuo L, Tan M, Li WG. [Clinicopathologic features of lipoprotein glomerulopathy: observation of 6 cases]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 2018 Sep 25;98(36):2910-2913. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.36.007. PMID: 30293348.

V. A. Chernyshov

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

Lipoprotein glomerulopathy: what is known? Literature review

The review is devoted to the important problem of contemporary nephrology — lipoprotein glomerulopathy (LPG), a rare glomerular disorder leading to nephrotic syndrome and/or chronic kidney failure (CKF). The article highlights the primary genetic defect in LPG associated with heterozygous mutations of the apolipoprotein E (ApoE) gene in the low-density lipoprotein (LDL) binding site with the corresponding receptor, which increases the affinity of mutant ApoE-containing lipoproteins to the glomerular capillary wall. The article presents data from population-based studies on the prevalence of LPG and current understanding of its pathogenesis, in particular, the main pathogenetic link — damage to the structure and function of ApoE due to heterozygous mutations of the ApoE gene. The participation of ApoE-containing lipoproteins, which include ApoE isoforms, in the formation of glomerular deposits, lipoprotein thrombi in the lumen of glomerular capillaries, as well as the role of macrophages in the pathogenesis of renal lipidosis is considered. Histological picture typical for LPG, intraglomerular and extrarenal factors of its development, and features of serum lipid spectrum accompanying the clinical course of LPG are described. Diagnostic criteria of LPG, clinical manifestations of this glomerular disorder, prognosis in LPG, its complications and some co-morbid states associated with LPG are given. Special attention is paid for the treatment of LPG, without which the disease is progressing to a terminal CKF. Some possibilities of contemporary lipid lowering agents (fibrates, nicotinic acid derivates, statins, monoclonal antibodies to apolipoprotein CIII) in correction of lipid disorders associated with LPG are discussed. Some perspective agents that could be applied in patients with LPG (inhibitors of natrium-dependent glucose co-transporter 2, antioxidants, anticonvulsant topiramate) after special trials are enumerated. Some attention is paid to other treatment measures in LPG, such as LDL-apheresis with heparin-induced extracorporal precipitation, staphylococcal protein-A immunoadsorption therapy, and renal transplantation. Necessity is emphasized of further experimental and clinical studies that will allow to enlarge updated ideas about the etiology and pathogenesis of LPG, improve its diagnostics and treatment efficacy.

Keywords: lipoprotein glomerulopathy, apolipoprotein E, epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnostic criteria, treatment.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

Чернишов ВА. Ліпопротеїнова гломерулопатія: що відомо? Огляд літератури. Український терапевтичний журнал. 2024;3:72-81. http://doi.org/10.30978/UTJ2024-3-72.

Chernyshov VA. Lipoprotein glomerulopathy: what is known? Literature review. Ukrainian Therapeutic Journal. 2024;3:72-81. http://doi.org/10.30978/UTJ2024-3-72. Ukrainian.

DOI http://doi.org/10.30978/UTJ2024-3-82
УДК 616.12-008.331.1:615.225.2

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

Organ-protective effects of the alternative renin-angiotensin system and prospects for therapeutic treatment. Review

O. M. Kovalyova,
S. V. Ivanchenko,
A. K. Zhuravlyova,
V. Y. Shapkin

Kharkiv National Medical University

The article is devoted to review the data regarding the identification of biochemical and functional features of the components of the renin-angiotensin system using the tools of bibliometric analysis of scientific literature. A modern interpretation by the dividing of the multifunctional complex into two systems, namely the classical renin-angiotensin system and alternative renin-angiotensin system, in accordance with the definition of biological effects, is given. The enzymatic cascade involved in the production and metabolism of peptides in both classical and non-classical pathways of renin-angiotensin systems is shown from the point of view of the evolution of scientific concepts. The triggering role of components of the classical renin-angiotensin system in pathophysiological processes with transformation into cardiovascular diseases and metabolic dysfunction has been proven. The history of the creation of pharmacological drugs for the correction of the classic renin-angiotensin system is presented. In view of the achievement of recent years, the revision of the alternative renin-angiotensin system is emphasized due to the discovery of the counter-regulatory action of the angiotensin-converting enzyme 2, angiotensin-(1—7), the Mas receptor in relation to their correction of metabolic processes, regulation of blood pressure, and the presence of anti-fibrotic, anti-inflammatory and antioxidant properties. The positive effect of the components of the non-classical renin-angiotensin system on the protection of the cardiovascular system and kidney is presented based on the results of experimental studies on animals. Pharmacokinetic and pharmacodynamics characteristics of recombinant angiotensin-converting enzyme 2 in experiments on healthy volunteers are highlighted. The potential protective effects of angiotensin-converting enzyme 2 and angiotensin-(1—7) concerning cardiometabolic risk are presented. The available data indicate the need for further comprehensive scientific investigations of the components of alternative renin-angiotensin system to create a new class of pharmacological agents with their implementation in medical practice.

Keywords:
renin-angiotensin system, angiotensin-(1—7), angiotensin-converting enzyme 2, Mas receptor.

It has been more than a century since the discovery of the first component of the complex pathway of the renin-angiotensin system (RAS). Scientists and practitioners continue to carefully evaluate this multifunctional mechanism and its involvement in physiological and pathophysiological processes. The classical concept of the RAS was formed and gradually supplemented with knowledge about enzymes, peptides, and receptors, which participate in maintaining the body's homeostasis and play a triggering role in the development of pathological conditions. These studies correspond to the current trend in pharmacotherapy, focusing on the development of targeted agents with inhibitory properties. These drugs have significantly contributed to therapeutic strategies and are considered a major advancement in treating arterial hypertension, heart failure, and diabetic nephropathy. Studying the RAS has progressed to the discovery of its new components. Beyond the border of classical RAS, the concept of

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ
CORRESPONDING AUTHOR

Іванченко Світлана Володимирівна
к. мед. н. асистент кафедри загальної практики — сімейної медицини та внутрішніх хвороб
E-mail: sv.ivanchenko@knmu.edu.ua
http://orcid.org/0000-0001-8721-2724

Отримано • *Received*
06/08/2024
Прийнято до друку • *Accepted*
02/09/2024

non-classical RAS has been formed, encompassing molecules such as angiotensin-converting enzyme 2 (ACE 2), angiotensin-(1—7), and Mas receptor. Alternative RAS is known to counteract certain components of classical RAS. Experimental studies have demonstrated the beneficial effects of ACE 2 and angiotensin-(1—7) on pathological disorders associated with the RAS when using specific agonists and antagonists of angiotensin peptides. This review aims to examine the historical progression of research in several areas of the RAS and propose future options for clinical implementation.

Biological effects of the renin-angiotensin system

Classical RAS. In modern terms, the classical RAS axis includes the following components: angiotensinogen, renin, angiotensin I, angiotensin-converting enzyme (ACE), angiotensin II, as well as angiotensin type 1 (AT1R) and type 2 (AT2R) receptors. Angiotensin II is the main player in the RAS. It exerts its negative effects via AT1R by increasing the tension of the sympathetic nervous system, exerting renal sodium reabsorption and potassium excretion, causing vasoconstriction, increasing blood pressure, and promoting inflammation and oxidative stress. Angiotensin II contributes to endothelial dysfunction and atherogenesis, as it regulates the expression of adhesion molecules. The proliferative properties of angiotensin II lead to mesangial hypertrophy and contribute to the development and progression of chronic kidney disease.

AT2R are considered the functional antagonists of AT1R and generally induce the opposite effects, including vasodilation, natriuresis, cellular differentiation, growth inhibition, and improving insulin resistance. AT2R serve as a potential therapeutic target for protecting against hypertension, metabolic dysfunction, and organ remodeling [23].

Non-classical RAS. In 1968, scientists H. Y. Yang et al. discovered a new enzymatic mechanism for the inactivation of different peptides found in pig and human urine. This discovery subsequently led to the identification of a previously unknown RAS pathway [44]. The end product of enzymatic hydrolysis of the H-terminal angiotensin heptapeptide was named angiotensin-(1—7). Later on, this was determined to be an ACE-independent pathway for the formation of angiotensin-(1—7) [21]. Angiotensin-(1—7) is an endogenous ligand for the G protein-coupled Mas receptor [32]. The discovery of the human ACE homologue in 2000, which was found to be a carboxypeptidase insensitive to captopril upon cloning and functional expression, might be regarded as an outstanding achievement. Consequently, it was called ACE 2 [38]. ACE 2 plays a crucial role in converting angiotensin I to angiotensin-(1—9) and angiotensin II to angiotensin-(1—7), making it the primary mediator of this biological process [8,39]. The investigation uncovered the essential role of alternative RAS in regulating blood pressure and mediating cardiometabolic consequences, considering the reception and expression of these peptides in different tissues and cells.

The hypotensive effect of the components of the non-classical renin-angiotensin axis has been proven in experimental animal studies. Thus, chronic administration of angiotensin-(1—7) into the lateral ventricles of the brain reduced blood pressure in genetically hypertensive rats [12]. Angiotensin-(1—7) interacting with the Mas receptor is considered to promote vasodilation by increasing the release of nitric oxide via Akt-dependent pathways and post-translational regulation of nitric oxide synthase [35]. An investigation of the mRNA of the Mas receptor revealed an imbalance between nitric oxide and reactive oxygen species production in the endothelium of mice. Therefore, an overexpression of ACE 2 in blood vessels was observed in genetically modified hypertensive rats, resulting in a reduction in blood pressure and improvement of endothelial function [2]. Angiotensin-(1—7) effects include dilatation of microcirculation induced by nitric oxide release and increased telomerase activity of the endothelial cells [9]. The authors came to the conclusion about the significant contribution of non-classical RAS to the regulation of vascular tone and blood pressure control.

ACE and ACE 2 play opposite roles in the metabolism of peptides belonging to the angiotensin family. The alternative renin-angiotensin axis acts as a physiological antagonist to the classical components of the RAS by counterbalancing the effects of angiotensin II. A high level of ACE 2 is transformed into an increased amount of angiotensin-(1—7) and angiotensin-(1—9), forming protective phenotypes for cardiovascular diseases, including hypertension. At the same time, a decreased level of ACE 2 results in the activation of the classical branch of the RAS and the progression of cardiovascular pathology. Angiotensin-(1—7) as an antagonist of angiotensin II enhances the beneficial effects of the RAS due to vasodilation, blunting of inflammation, improvement of endothelial function, and contribution to antifibrotic pathways [33].

The cardioprotective properties of ACE 2 and angiotensin-(1—7) include the prevention of fibrosis, suppression of myocyte growth and pathological hypertrophy, and inhibition of myocardial remodeling in patients with hypertensive heart and post-infarction conditions caused by angiotensin II activity [3, 18, 37]. The experimental studies have conclusively shown that the non-classical

components of the RAS have antifibrotic activities that effectively guard against the development of myocardial dysfunction and heart failure [27, 41].

The alternative axis of the RAS is involved in the correction of metabolic disorders. The obtained data shows the positive impact of the angiotensin-(1—7)/Mas receptor system on glucose metabolism. Chronic infusion of angiotensin-(1—7) improves insulin resistance and hypertension caused by a high-fructose diet in rats [47]. In an *in vivo* experiment, it was established that angiotensin-(1—7) increases glucose uptake by skeletal muscles and improves insulin sensitivity in rats [10]. The metabolic effects of the renin-angiotensin alternative axis are also involved in the pathogenesis of diabetic nephropathy, exerting a confirmed protective effect by experimental studies. ACE 2 knockout in mice with streptozotocin-induced diabetes demonstrated accelerated glomerulosclerosis, tubular damage, interstitial fibrosis, podocyte apoptosis, and elevated serum creatinine [25]. In contrast, podocyte-specific overexpression of ACE 2 in streptozotocin-induced diabetic mice resulted in reduced levels of mesangial expansion and hypertrophy of glomeruli, confirming the attenuation of diabetic nephropathy [31].

The protective features of the compounds of non-classical RAS in patients with cardiac disease, diabetic nephropathy, and severe viral infections can be attributed to the anti-inflammatory and antioxidant capabilities of ACE 2 and angiotensin-(1—7) [30]. ACE 2 participates in the ACE/angiotensin II/AT1R signaling cascade and counteracts the damaging effects of this system, making it a potential marker of cardiac and renal pathology [5].

Pharmacological correction of the classical renin-angiotensin system

Scientific evidence suggests that traditional RAS has a dominant role in the pathogenesis of arterial hypertension. Therefore, the researcher's efforts were focused towards the creation of pharmacological agents that primarily function by inhibiting the adverse effects of the components of this system (Fig. 1). [13].

The starting point was the observation that the bite of the Brazilian snake, Bothrops jararaka, led to a robust decrease in blood pressure [11]. The research conducted by H. Y. Yan et al. revealed that a component found in snake venom, identified as dipeptidyl carboxypeptidase, was discovered to be ACE. This molecule is responsible for converting angiotensin I and deactivating bradykinin [45]. The first ACE inhibitor, captopril, was created in 1977 and received clinical approval in 1980 [6]. Also, in 1980, a new class of ACE inhibitors, known as carboxyl dipeptide enalapril, was developed [26]. Currently, there is a huge number of ACE inhibitors with different pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics that have specific clinical effects and indications. AT1R antagonists became the next class of antihypertensive drugs based on the RAS blockage. The first representative of this pharmacological class, losartan, was advocated for clinical use in 1994. Nowadays, RAS blockers are routinely prescribed as a basic medication to manage hypertension, myocardial infarction, heart failure, and renal complications of diabetes at all stages of cardiovascular disease.

Scientific studies have investigated the antihypertensive, cardioprotective, and renoprotective effects resulting from the direct stimulation of the AT2R. Compound 21 (C21) was introduced in 2004 as the first nonpeptide highly selective AT2R agonist due to its proven *in vivo* actions, which include anti-inflammatory, anti-fibrotic, and anti-apoptotic properties [14] (see Fig. 1).

Chronic AT2R stimulation resulted in a decrease in blood pressure in an experimental hypertension induced by angiotensin II [16]. The findings of this study encourage to evaluate acute and chronic AT2R activation in the control of sodium excretion and blood pressure, with or without concomitant AT1R blockade. C21 increases plasma and adipose levels of adiponectin and improves insulin signaling in the liver. Chronic C21 infusion has positive metabolic effects in female diabetic db/db mice, alleviating type 2 diabetes complications through

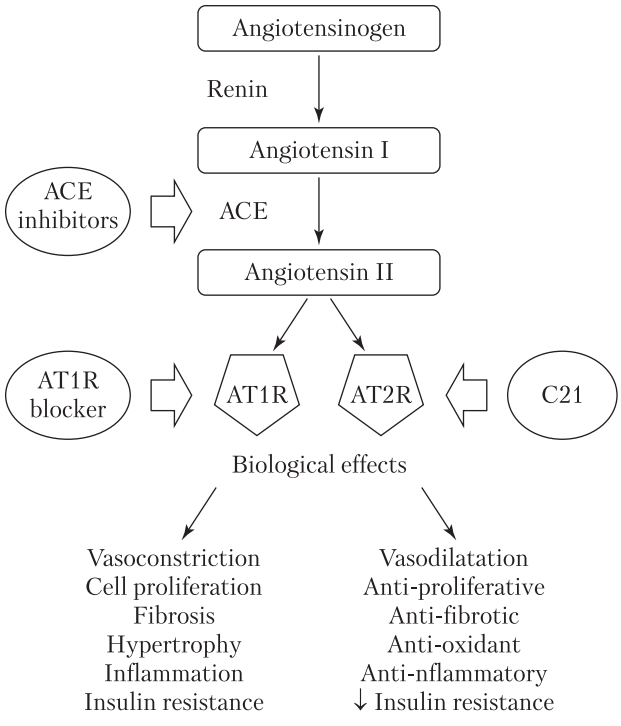
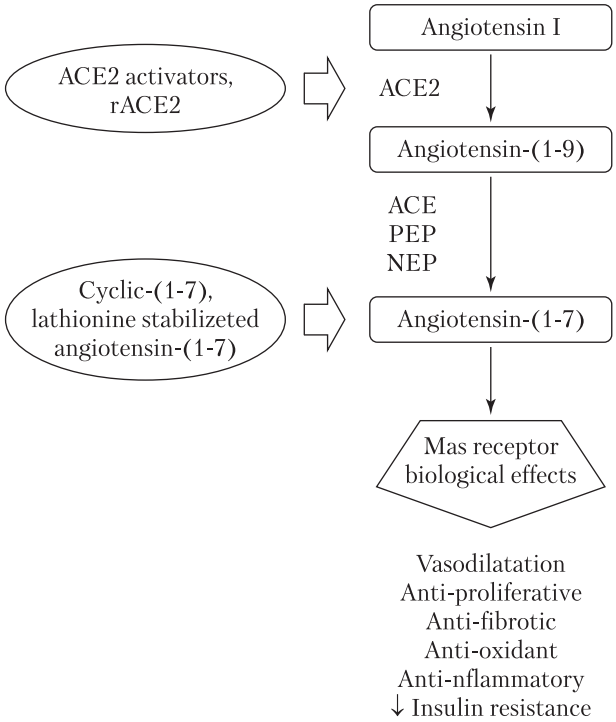


Figure 1. Antagonists and agonist of the classical renin-angiotensin system

a mechanism that involves NO production [7]. The antagonists of the classical RAS are widely recognized and understood. Currently, ACE inhibitors and AT1R blockers are the cornerstone of cardiovascular therapy, while drugs that activate AT2R are less well known. However, C21 could potentially serve as a therapeutic choice for diabetes prevention and may be a promising option for the treatment of hypertension in humans.

Therapeutic perspectives of the renin-angiotensin alternative axis

The results of experimental and clinical observations related to the RAS have formed a convincing basis for the implementation of theoretical knowledge into a practical approach. The strategy of forming a balance between two branches of RAS appeared, which was based on the verification of the specified effects in animals with simulated pathological conditions. For example, it was established that AT1R blockage restores angiotensin-(1—7)-induced dilation of coronary vessels in rats with hypertrophied heart [36]. The results of experimental studies showed that non-classical components of the RAS can lower blood pressure in animals with simulated arterial hypertension. Based on these findings, the group of authors made an assumption regarding the structure-based identification of small-molecule ACE 2 activators as a potential antihypertensive agent (Fig. 2).



PEP — prolyl endopeptidase;
NEP — neutral endopeptidase neprilysin

Figure 2. The activators of the renin-angiotensin alternative axis

The researchers, H. J. A. Prada et al., determined the study's goals were to identify substances that increase the activity of ACE 2 and analyze whether these compounds would affect the pathophysiological mechanism underlying hypertension [29]. The authors performed *in vitro* assays of two chemicals, xanthenone and resorcinolnaphthalein, which, in a dose-dependent manner, improved the activity of ACE 2. Xanthenon was administered *in vivo* to Wistar-Kyoto rats and spontaneously hypertensive rats. After acute administration of xanthenone, a robust decrease in blood pressure was observed in both studied groups, while chronic infusion resulted in a mild hypotensive effect only in spontaneously hypertensive rats. At the same time, recovery of heart function and reversal of myocardial, perivascular and renal fibrosis were observed in spontaneously hypertensive rats. The authors concluded that structure-based screening may help identify compounds that activate ACE 2, lower blood pressure, and reverse tissue remodeling. The use of ACE 2 activators represents a valid strategy for antihypertensive therapy. A similar study was later conducted involving two components, XNT (1- [(2-dimethylamino) ethylamino]-4-(hydroxymethyl)-7- [(4-methylphenyl) sulfonyl oxy]-9H-xanthene-9-one) and diminazene (DIZE), in order to determine their mechanisms of action as possible activators of ACE 2 [14]. Ex vivo and *in vitro* animal studies have shown that the mechanisms of action of XNT and DIZE are ACE-independent and these substances are not ACE 2 activators. Despite the significance of ACE 2 activators as a therapeutic target, the scientists came to the opinion that direct administration of ACE 2 might be more successful.

Some studies have been devoted to the formation of a new class of drugs that specifically target the alternate axis of the RAS. The first publications on this topic were related to the experimental studies that highlighted the use of recombinant ACE 2 (rACE 2) in animal models of acute and long-term cardiometabolic diseases. J. Wysocki et al. (2010) conducted an acute experiment on mice to investigate the effects of angiotensin II administration followed by rACE 2 solution infusion [43]. They found that the subsequent infusion of rACE 2 solution led to a dose-dependent increase in serum ACE 2 activity and a decrease in systolic blood pressure and angiotensin II level. These findings suggest that rACE 2 has the ability to degrade angiotensin II and prevent hypertension. Similar results were presented in a study by J. Zhong et al. (2011), who presented the ability of rACE 2 to reverse angiotensin II-induced hypertension as well as reduce oxidative stress and tubulointerstitial fibrosis in mice with an ACE 2 knockout [43]. The

use of rACE 2 soluble infusion was shown to have a positive cardioprotective effect with suppression of myocardial hypertrophy, fibrosis and heart dysfunction according to other researchers [1, 20]. In a mouse model exhibiting systolic dysfunction, the administration of an angiotensin-(1—7) antagonist, called A779, has been demonstrated to hinder the favorable therapeutic impact of rACE 2 [28].

The prolonged activation of angiotensin II leads to oxidative stress, inflammation, and fibrosis, which are significant factors in the development of complications of diabetes, namely, the formation of diabetic nephropathy. The ability of ACE 2 to simultaneously destroy angiotensin II and produce angiotensin-(1—7), leading to a shift in the balance of RAS from angiotensin II to angiotensin-(1—7), as confirmed in animal experiments, suggests that modulating the activity and/or expression of components of the alternative pathway of the RAS is a promising therapeutic strategy for managing diabetic nephropathy. A study conducted in 2006 involved the administration of a specific ACE 2 inhibitor (MLN-4760) either alone or in combination with the AT1R blocker telmisartan to mice of the db/db line for a duration of 16 weeks [46]. Upon concluding the experiment, it was determined that pharmacological inhibition of ACE 2 with MLN-4760 in diabetic mice resulted in an increased deposition of fibronectin and collagen in the glomeruli and tubulointerstitial zone, as well as the expansion of the mesangial matrix. The addition of telmisartan to treatment prevented the increase in renal albumin excretion brought on by the pharmacological inhibition of ACE 2. The study's authors concluded that ACE 2 can regulate the amount of glomerular angiotensin II by breaking it down. This finding suggests that targeting ACE 2 could be a potential therapeutic approach to reduce albuminuria and glomerular damage [46]. In an experiment on a diabetes model, rACE 2 was administered to Akita mice for 4 weeks [19]. The results showed a notable decrease in renal fibrosis, glomerular hypertrophy, and a reduction in the thickness of the glomerular basement membrane. Adeno*virus*-mediated overexpression of ACE-2 in streptozotocin-induced diabetic rats was found to significantly decrease transforming growth factor (TGF-β_1) and collagen IV levels, along with robust reductions in albuminuria, oxidative stress, and glomerular damage [19]. These renoprotective effects of ACE 2 overexpression were similar to those observed during treatment with ACE inhibitor benazepril. During the experiment, mice of the db/db line received daily injections of either 0.5 mg/kg of angiotensin-(1—7) or saline for 28 days. It was determined that the long-term administration of angiotensin-(1—7) inhibited the production of reactive oxygen species, suppressed inflammation in prerenal adipose tissue, renal fibrosis, and lipotoxicity, which are the markers of diabetic nephropathy [22]. P. Cassis et al. investigated the effectiveness of angiotensin-(1—7) in db/db mouse models with diabetic nephropathy [4]. The study was planned in a comparative format. Animals in the first group received cyclic angiotensin-(1—7), whereas those in the second group received an ACE inhibitor, lisinopril. Treatment was started in the 10th week of the animals' lives and was completed in the 19th or 20th week. Cyclic angiotensin-(1—7) therapy was found to reduce albuminuria and podocyte dysfunction, similar to the effects of lisinopril, which also reduced glomerular fibrosis and inflammation. Moreover, it was established that the addition of cyclic angiotensin-(1—7) to ACE inhibitor therapy had a positive add-on effect in experimental diabetic nephropathy. Lanthionine-stabilized angiotensin-(1—7), which is resistant to ACE and other peptidases, was employed in an experimental investigation on mice with type I diabetes (streptozotocin-induced model) or type II diabetes (db/db model) [17]. It has been proven that lanthionine-stabilized angiotensin-(1—7) consistently raises insulin levels while lowering glucose and glycated hemoglobin levels in the blood of test animals. Thus, the medications that enhance the catalytic activity of ACE 2 and specifically target the tubular and glomerular structures of the kidneys provide new possibilities for treating diabetic nephropathy. Hence, it is imperative to develop pharmaceuticals that possess stimulatory properties on ACE 2 for practical application in clinical settings [24].

Encouraging findings regarding the effects of rACE 2 in animal models justified the transfer of these studies to humans. Since the components of non-classical branch of the RAS are aimed at correcting the pathogenetic mechanisms of arterial hypertension and heart failure, the protective properties of angiotensin-(1—7) and ACE 2 create a perspective for the development of a new therapeutic approach for the treatment of cardiovascular pathology. Recombinant human ACE 2 (rACE 2) was proposed as a new RAS peptidase for treating heart failure [25]. 2013 publication reports the findings of a randomized, double-blind, placebo-controlled study on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and tolerability of rACE 2 in healthy individuals [15].

The drug was administered intravenously in a single dose (100—1,200 mcg/kg). ACE 2 activity was assessed by measuring the enzyme levels in plasma by the ELISA method, while concentrations of angiotensin II, angiotensin-(1—5) and angiotensin-(1—7) were analyzed in serum using liquid chromatography-mass spectrometry. 30 minutes after the administration of a single dose of rACE 2,

the level of angiotensin II decreased, the level of angiotensin-(1—7) increased, decreased, or remained unchanged, and the level of angiotensin-(1—5) increased. The authors conclude that rACE 2, with a half-life of 10 hours, is well tolerated in healthy individuals, leading to a reduction in angiotensin II levels within 24 hours after intravenous injection [15].

Arterial hypertension is an actual problem in cardiology that results in structural remodeling of the heart, ultimately leading to a decline in myocardial function and heart failure. One of the additional methods of correction of arterial hypertension and heart failure is a non-pharmacological strategy with the use of physical exercises. This can lower blood pressure, slow down clinical manifestations of myocardial dysfunction, and even improve cognitive function. At the same time, it is important to note that physical activity enhances the vasoprotective and cardioprotective effects of the components of the alternative RAS, specifically ACE 2/angiotensin-(1—7) pathway [42].

Investigations demonstrated that physical exercises alter the level of the RAS compounds in experimental animals with hypertension and heart failure. U. Tyrankiewicz et al. studied the impact of physical activity and pharmacological ACE inhibition on the ACE/ACE 2 balance in transgenic, homozygous female Tgαq*44 mice with induced heart failure [40]. The experimental animals were randomly assigned to two groups: an exercise training group and a group with a sedentary lifestyle. Each group was further divided into a control group and a group that received the ACE inhibitor perindopril at a dose of 10 mg/kg daily in their drinking water. After two months of follow-up, the results showed a beneficial effect of the combination of physical activity with pharmacological inhibition of ACE on the ACE/ACE 2 balance. Additionally, there was a significant increase in the angiotensin-(1—7)/angiotensin II ratio, a crucial indicator for evaluating therapeutic outcomes in heart failure.

A similar study was conducted on a rat model with diabetes in order to determine the effect of physical activity on the balance of the RAS and inflammation in the kidneys [34]. Wistar rats were randomly divided into 4 groups: non-trained, trained, non-trained with diabetes and trained with diabetes. Blood glucose, albuminuria and urinary volume were determined. Renal levels of angiotensin peptides (angiotensin-(1—7)), angiotensin I and II), inflammatory markers, as well as the activities of ACE and ACE 2 were assessed. In diabetic rats physical exercise reduced the levels of albuminuria, angiotensin I, and angiotensin II. Also, in this group of rats there was a shift in the balance of renal RAS towards ACE 2/angiotensin-(1—7) axis, along with a reduction in the elevated levels of pro-inflammatory cytokine (interleukin-1β) in the context of diabetes. Physical exercises enhance kidney function by altering intrarenal RAS towards non-classical components, decreasing pro-inflammatory cytokine levels, and can be considered a convincing strategy for the prevention of renal complications induced by diabetes.

Conclusions

Starting with the discovery of the first components of RAS, scientific achievements contribute to the identification of this system as one of the leading regulators of the functional state of organs and systems in the human body. Scientific studies demonstrate the beneficial effects of the components of alternative RAS, as they prevent the injuring effects of angiotensin II stimulating AT1R. Many experiments have shown that ACE 2 and angiotensin-(1—7) have organ-protective properties, exhibiting antifibrotic, anti-inflammatory, and antioxidant effects. This served as justification for the implementation of a new approach to the treatment of cardiovascular pathology and metabolic disorders. Evidence has shown the effectiveness of exogenous substances that boost the catalytic activity of ACE 2 in treating diabetic nephropathy. Therefore, we can assume that further in-depth research on the RAS multifunctional complex should be focused on the creation of pharmaceuticals with clinical translational potential.

Conflicts of interest: none.

Authorship contributions: conception and design — O. M. K.; drafting the article — O. M. K., S. V. I., A. K. Z.; bibliometric analysis of scientific literature — V. Y. S.

References

1. Ávila-Martínez DV, Mixtega-Ruiz WK, Hurtado-Capetillo JM, Lopez-Franco O, Flores-Muñoz M. Counter-regulatory RAS peptides: new therapy targets for inflammation and fibrotic diseases? Front Pharmacol. 2024 Apr 10;15:1377113. doi: 10.3389/fphar.2024.1377113.
2. Alenina N, Bader M. Genetic Models Angiotensin-(1-7). 2019 May 22:35-51. Published online 2019 May 22. doi: 10.1007/978-3-030-22696-1_3.
3. Arendse LB, Danser AHJ, Poglitsch M, et al. Novel therapeutic approaches targeting the renin-angiotensin system and associated peptides in hypertension and heart failure. Pharmacol Rev. 2019 Oct;71(4):539-70. doi: 10.1124/pr.118.017129.
4. Cassis P, Locatelli M, Corna D, et al. Addition of cyclic angiotensin-(1-7) to angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy has a positive add-on effect in experimental diabetic nephropathy. Kidney Int. 2019;96;906-17. doi: 10.1016/j.kint.2019.04.024.

5. Chappell MC, Marshal AC, Alzayadneh EM, et al. Update on the angiotensin converting enzyme 2-angiotensin (1-7)-Mas receptor axis: fetal programing, sex differences, and intracellular pathways. Front. Endocrinol. 2014;201:1-10. doi: 10.3389/fendo.2013.00201.
6. Cushman DW, Ondetti MA. Personal and historical perspectives: History of the design of captopril and related inhibitors of angiotensin converting enzyme. Hypertension. 1991;17:589-92. doi: 10.1161/01.hyp.17.4.589.
7. Dominici FP, Veiras LC, Shen JZY. Et al. Activation of AT2 receptors prevents diabetic complications in female db/db mice by NO-mediated mechanisms. Br J Pharmacol. 2020; 177(20):4766-81. doi: 10.1111/bph.15241.
8. Donoghue M, Hsieh F, Baronas E, et al. A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE 2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9. Circ Res. 2000;87:1-9. doi: 10.1161/01.res.87.5.e1.
9. Durand MJ, Zinkevich NS, Riedel M, et al. Vascular actions of angiotensin 1-7 in the human microcirculation: novel role for telomerase. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2016;36:1254-62. doi: 10.1161/ATVBAHA.116.307518.
10. Echeverría-Rodríguez O, Del Valle-Mondragón L, Hong E. Angiotensin 1-7 improves insulin sensitivity by increasing skeletal muscle glucose uptake in vivo. Peptides. 2014;51:26-30. doi: 10.1016/j.peptides.2013.10.022.
11. Ferreira SH. A bradikinin-potentiating factor (BPF) present in the venom of Bothrops jararaca. Br J Pharmacol Chemother. 1965;24:163-9. doi: 10.1111/j.1476-5381.1965.tb02091.x.
12. Guimaraes PS, Santiago NM, Xavier CH, et al. Chronic infusion of angiotensin-(1-7) into the lateral ventricle of the brain attenuates hypertension in DOCA-salt rats. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2012;303:393-400. doi: 10.1152/ajpheart.00075.2012.
13. Hallberg M, Sumners C, Steckelings UM. Small-molecule AT2 receptor agonists. Med Res Rev. 2018;38(2):602-24. doi: 10.1002/med.21449.
14. Haber PK, Ye M, Wysocki J, et al. Angiotensin-converting enzyme 2–independent action of presumed angiotensin-converting enzyme 2 activators. Hypertension. 2014;63:774-82. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02856.
15. Haschke M, Schuster M, Poglitsch M, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of recombinant human angiotensin-converting enzyme 2 in healthy human subjects. Clin Pharmacokinet. 2013;52:783-92. doi: 10.1007/s40262-013-0072-7.
16. Kemp BA, Howell NL, Keller SR, et al. AT2 receptor activation prevents sodium retention and reduces blood pressure in angiotensin II-dependent hypertension. Circ Res. 2016;119(4):532-43. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308384.
17. Kuipers A, Moll GN, Wagner E, et al. Efficacy of lanthionine-stabilized angiotensin-(1-7) in type I and type II diabetes mouse models. Peptides. 2019;112:78-84. doi: 10.1016/j.peptides.2018.10.015.
18. Li XC, Zhang J, Zhuo JL. The vasoprotective axes of the renin-angiotensin system: Physiological relevance and therapeutic implications in cardiovascular, hypertensive and kidney diseases. Pharmacol Res. 2017 Nov;125(Pt A):21-38. doi: 10.1016/j.phrs.2017.06.005.
19. Liu P, Wysocki J, Souma T, et al. Novel ACE 2-Fc chimeric fusion provides long-lasting hypertension control and organ protection in mouse models of systemic renin angiotensin system activation. Kidney Int. 2018 Jul;94(1):114-25. doi: 10.1016/j.kint.2018.01.029.
20. Marquez A, Wysocki J, Pandit J, Batlle D. An update on ACE 2 amplification and its therapeutic potential. Acta Physiol (Oxf). 2021 Jan;231(1):e13513. doi: 10.1111/apha.13513.
21. Mohammed M, Berdasco C, Lazartigues E. Brain angiotensin converting enzyme-2 in central cardiovascular regulation. Clin Sci (Lond). 2020 Oct 16;134(19):2535-47. doi: 10.1042/CS20200483.
22. Mori J, Patel VB, Ramprasath T, et al. Angiotensin 1-7 mediates renoprotection against diabetic nephropathy by reducing oxidative stress, inflammation, and lipotoxicity. Am J Physiol Renal Physiol. 2014;306:812-21. doi: 10.1152/ajprenal.00655.2013.
23. Naureen F, Patel SN, Hussain T. Angiotensin II type 2 receptor: a target for protection against hypertension, metabolic dysfunction, and organ remodeling. Hypertension. 2021;677:1845-56. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.11941.
24. Nomura N, Kuruppu S, Rajapakse NW. Stimulation of angiotensin converting enzyme 2: A novel treatment strategy for diabetic nephropathy. Front Physiol. 2022 Jan 11;12:813012. doi: 10.3389/fphys.2021.813012.
25. Ogata Y, Nemoto W, Yamagata R, et al. Anti-hypersensitive effect of angiotensin (1-7) on streptozotocin-induced diabetic neuropathic pain in mice. Eur J Pain. 2019;23(4):739-49. doi: 10.1002/ejp.1341.
26. Patchett AA, Harris E, Tristram EW, et al. A new class of angiotensin-converting enzyme inhibitors. Nature. 1980;288:280-3. doi: 10.1038/288280a0.
27. Patel VB, Zhong JC, Grant MB, Oudit GY. Role of the ACE 2/Angiotensin 1-7 axis of the renin-angiotensin system in heart failure. Circ Res. 2017;118(8):1313-26. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.307708.
28. Patel VB, Takawale A, Ramprasath T, et al. Antagonism of angiotensin 1-7 prevents the therapeutic effects of recombinant human ACE 2. J Mol Med. (Berl). 2015;93:1003-13. doi: 10.1007/s00109-015-1285-z.
29. Prada HJA, Ferreira AJ, Katovich MJ, et al. Structure-based identification of small-molecule angiotensin-converting enzyme 2 activators as novel antihypertensive agents. Hypertension. 2008;51(5):1312-7. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.108944.
30. Prestes TRR, Rocha NP, Miranda AS, et al. The anti-inflammatory potential of ACE 2/angiotensin-(1-7)/Mas receptor axis: evidence from basic and clinical research. Curr. Drug Targets. 2017;18(11):1301-13. doi: 10.2174/1389450117666160727142401.
31. Roca-Ho H, Palau V, Gimeno J, Pascual J, Soler MJ, Riera M. Angiotensin-converting enzyme 2 influences pancreatic and renal function in diabetic mice. Lab Invest. 2020;100(9):1169-83. doi: 10.1038/s41374-020-0440-5.
32. Santos RA, Silva AC, Maric C, et al. Angiotensin-(1-7) is an endogenous ligand for the G protein-coupled receptor. Mas Proc Natl Acad Sci USA. 2003;100:8258-63. doi: 10.1073/pnas.1432869100.
33. Santos RA, Oudit GY, Verano-Braga T, et al. The renin-angiotensin system: going beyond the classical paradigms. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2019;316(5):958-70. doi: 10.1152/ajpheart.00723.2018.
34. Santos RA, Guzzoni V, Silva KAS, et al. Resistance exercise shifts the balance of renin-angiotensin system toward ACE 2/Ang 1-7 axis and reduces inflammation in the kidney of diabetic rats. Life Sci. 2021;287:120058. doi: 10.1016/j.lfs.2021.120058.
35. Savoia C, Arrabito E, Parente R, et al. Mas receptor activation contributes to the improvement of nitric oxide bioavailability and vascular remodeling during chronic AT1R (angiotensin type-1 receptor) blockade in experimental hypertension. Hypertension. 2020 Dec;76(6):1753-61. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15527.
36. Souza ÁP, Sobrinho DB, Almeida JF, et al. Angiotensin II type 1 receptor blockade restores angiotensin-(1-7)-induced coronary vasodilation in hypertrophic rat hearts. Clin Sci (Lond). 2013;125:449-59. doi: 10.1042/CS20120519.
37. Sykora M, Kratky V, Kopkan L, Tribulova N, Szeiffova Bacova B. Anti-fibrotic potential of angiotensin (1-7) in hemodynamically overloaded rat heart. Int J Mol Sci. 2023;24:3490. doi: 10.3390/ijms24043490.
38. Tipnis SR, Hooper NM, Hyde R, et al. A human homolog of angiotensin-converting enzyme. Cloning and functional expression as a captopril-insensitive carboxypeptidase. J Biol Chem. 2000; 275:33238-43. doi: 10.1074/jbc.M002615200.
39. Turner AJ, Nalivaeva NN. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2): Two decades of revelations and re-evaluation. Peptides. 2022 May;151:170766. doi: 10.1016/j.peptides.2022.170766.
40. Tyrankiewicz U, Olkowicz M, Berkowicz P, et al. Physical Activity and Inhibition of ACE Additively Modulate ACE/ACE-2 Balance in Heart Failure in Mice. Front Pharmacol. 2021 Jun 7;12:682432. doi: 10.3389/fphar.2021.682432.
41. Úri K, Fagyas M, Mányiné Siket I, et al. New perspectives in the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) IV: circulating ACE 2 as a biomarker of systolic dysfunction in human hypertension and heart failure. PLoS One. 2014 Apr 1;9(4):e87845. doi: 10.1371/journal.pone.0087845.
42. Wang H, Gao L, Zucker IH. Sympatho-Excitation in Heart Failure. In: Muscle and Exercise Physiology, ed. J. A. Zoladz. Amsterdam: Academic Press; 2019. P. 561-580. doi: 10.1016/B978-0-12-814593-7.00025-6.
43. Wysocki J, Ye M, Rodriguez E, et al. Targeting the degradation of angiotensin II with recombinant angiotensin-converting enzyme 2: prevention of angiotensin II-dependent hypertension. Hypertension. 2010;55(1):90-8. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.138420.

44. Yang HY, Erdös EG, Chiang TS. New enzymatic route for the inactivation of angiotensin. Nature. 1968;218:1224-6. doi: 10.1038/2181224a0.
45. Yang HY, Erdos EG, Levin E. A dipeptidyl carboxypeptidase that converts angiotensin-1 and inactivates bradykinin. Biochim Biophis Acta. 1970;214:374-6. doi: 10.1016/0005-2795(70)90017-6. doi: 10.1016/0005-2795(70)90017-6.
46. Ye M, Wysocki J, William J, et al. Glomerular localization and expression of angiotensin-converting enzyme 2 and angiotensin-converting enzyme: implications for albuminuria in diabetes. J Am Soc Nephrol. 2006;17:3067-75. doi: 10.1681/ASN.2006050423.
47. Zhao SY, Sun WX, Jiang P. Role of the ACE 2/Ang-(1-7)/Mas axis in glucose metabolism.Rev. Cardiovasc Med. 2021;22(3):769-77. doi: 10.31083/j.rcm2203083.

О. М. Ковальова, С. В. Іванченко, А. К. Журавльова, В. Є. Шапкін

Харківський національний медичний університет

Органозахисна роль альтернативної ренін-ангіотензинової системи та перспективи терапевтичного лікування. Огляд

Наведено дані щодо ідентифікації біохімічних і функціональних особливостей компонентів ренін-ангіотензинової системи. Проведено бібліометричний аналіз бази наукових періодичних видань. Згідно із сучасною інтерпретацією в мультифункціональному комплексі виділено дві складові на підставі біологічних ефектів — класичну ренін-ангіотензинову систему й альтернативну ренін-ангіотензинову систему. Висвітлено ферментативний каскад, який бере участь у продукції та метаболізмі пептидів як у класичних, так і в некласичних шляхах ренін-ангіотензинової системи, згідно із сучасними уявленнями. Доведено тригерну роль компонентів класичної ренін-ангіотензинової системи в патофізіологічних процесах із трансформацією в серцево-судинні захворювання та метаболічну дисфункцію. Наведено історію створення фармакологічних препаратів для корекції класичної ренін-ангіотензинової системи. Завдяки відкриттю контррегуляторної дії ангіотензин-перетворювального ферменту-2, ангіотензину-(1—7), Mas-рецептора щодо корекції метаболічних процесів, регуляції артеріального тиску, наявності антифіброзних протизапальних і антиоксидантних властивостей виявлено альтернативну ренін-ангіотензинову систему. Позитивний вплив компонентів некласичної ренін-ангіотензинової системи на серцево-судинну систему, що полягає в її захисті, та нирок виявлено за результатами експериментальних досліджень на моделях з використанням тварин. Висвітлено фармакокінетичні та фармакодинамічні характеристики рекомбінатного ангіотензин-перетворювального ферменту-2, які визначено при дослідженнях на здорових добровольцях. Наведено потенційні протекторні ефекти ангіотензин-перетворювального ферменту-2 і ангіотензину-(1—7) щодо кардіометаболічного ризику. Наявні дані свідчать про необхідність проведення комплексних досліджень компонентів альтернативної ренін-ангіотензинової системи з метою створення нового класу фармакологічних засобів для впровадження їх в лікувальну практику.

Ключові слова: ренін-ангіотензинова система, ангіотензин-(1—7), ангіотензин-перетворювальний фермент 2, Mas-рецептор.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

Kovalyova OM, Ivanchenko SV, Zhuravlyova AK, Shapkin VY. Organ-protective effects of the alternative renin-angiotensin system and prospects for therapeutic treatment. Review. Ukrainian Therapeutic Journal. 2024;3:82-89. http://doi.org/10.30978/UTJ2024-3-82.

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.

Публікація статей безоплатна. За додатковий редакційний сервіс (переклад українською чи англійською мовами, редагування текстів, розробка графічних задач, опрацювання повнокольорових ілюстрацій тощо) автори сплачують кошти відповідно до встановленого тарифу.

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

Передплату на періодичне друковане видання «Український терапевтичний журнал» можна оформити в редакції.

Кількість реклами становить близько десятої частини від загального обсягу видання.

Контактний телефон: (44) 298-00-60

E-mail: vitapol3@gmail.com

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;5-6:17-91. 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;5-6:17-91. http://doi.org/10.30978/MG-2022-5-17. 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 співавтор _____ 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 _____