Івано-Франківський національний медичний університет
Видавничий дім «Медкнига», м. Київ

TERAPEVTYKA.COM.UA

Квартальний науково-практичний часопис | Quarterly scientific and practical journal

ТЕРАПЕВТИКА

імені професора М.М. Бережницького

2021 Том 2 | №1

Заснований у 2020 році
Founded in 2020

Передплатний індекс – 76464

Київ | Kyiv

© Івано-Франківський національний медичний університет, 2021
© ТОВ «Видавничий дім Медкнига», 2021

ТЕРАПЕВТИКА
імені професора М.М. Бережницького

TERAPEVTYKA
of professor M.M. Berezhnytsky

Том 2 | №1 | 2021

DOI: 10.31793/2709-7404.2021.2-1
Засновник: Івано-Франківський національний медичний університет, ТОВ «Видавничий дім «Медкнига»
Свідоцтво про державну реєстрацію серія КВ №24479-14419Р від 06.07.2020 року

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

Рожко М.М. Голова редакційної колегії (м. Івано-Франківськ)
Вірстюк Н.Г. Головний редактор (м. Івано-Франківськ)
Дземан М.І. Заступник головного редактора (м. Київ)
Дземан Н.А. Відповідальний секретар (м. Київ)
Дмитришин Т.М. (м. Івано-Франківськ), Жураківська О.Я. (м. Івано-Франківськ), Чернюк Н.В. (м. Івано-Франківськ), Семотюк М.М. (м. Івано-Франківськ), Скрипник Н.В. (м. Івано-Франківськ), Катеринчук І.П. (м. Полтава), Колеснікова О.В. (м. Харків), Князькова І.І. (м. Харків), Скрипник І.М. (м. Полтава), Петрушанко Т.О. (м. Полтава), Чекалина Н.І. (м. Полтава), Антоненко М.Ю. (м. Київ), Бульда В.І. (м. Київ), Брацюнь О.П. (м. Київ), Біденко Н.В. (м. Київ), Влас О.П. (м. Київ)
Робота редакційної колегії орієнтована на норми та принципи International Committee of Medical Journal Editors

РЕДАКЦІЙНА РАДА

Ерстенюк Г.М. (м. Івано-Франківськ), Вакалюк І.П. (м. Івано-Франківськ), Купновицька І.Г. (м. Івано-Франківськ), Мойсеєнко В.О. (м. Київ), Міщук В.Г. (м. Івано-Франківськ), Ожоган З.Р. (м. Івано-Франківськ), Середюк Н.М. (м. Івано-Франківськ), Скрипник І.М. (м. Івано-Франківськ), Jan Szczegielniak (м. Ополе, Польща)

АДРЕСА РЕДАКЦІЇ:

Івано-Франківський національний медичний університет
вул. Галицька, 2, м. Івано-Франківськ, 76018, Україна
тел.: (0342) 53-32-95 e-mail: ifnmu@ifnmu.edu.ua

Повнотекстову версію журналу представлено на сайті http://www.terapevtyka.com.ua.
Електронні копії опублікованих статей передаються до Національної бібліотеки ім. В.В. Вернадського для вільного доступу в режимі on-line

Затверджено до друку вченою радою Івано-Франківського національного медичного університету від 30.03.2021 р. (протокол № 3)

Редакція не завжди поділяє думки авторів статей. Відповідальність за достовірність, добір та викладення фактів у статтях несуть автори.
Правову відповідальність за розміщення, зміст, достовірність та графічне відтворення рекламно-інформаційних матеріалів про лікарські засоби чи пристрої несе виробник, дистриб'ютор або інша структура, яка надала відповідні матеріали.
Передрук та інше відтворення в будь-якій формі в цілому або частково статей, ілюстрацій та інших матеріалів дозволено тільки згідно з попередньою письмовою згодою редакції та з обов'язковим посиланням на джерело. Усі права захищено.
Вимоги до подання статей у журнал — на сайті http://terapevtyka.com.ua/

Видавець: ТОВ «Видавничий дім Медкнига», www.medknyha.com.ua
Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи в державний реєстр видавців видавничої продукції ДК №3066 від 20.12.2007
Керівник проєкту — О.П. Влас, тел. (066) 785-11-56
Відділ маркетингу — П.А. Сивківський, тел. (066) 173-75-79
Випусковий редактор — Є.О. Скіндер, тел. (093) 701-22-93
Підписано до друку 29.03.2021 р.
Формат 60/84 1/8. Наклад 8200 примірників

© Івано-Франківський національний медичний університет, 2021
© ТОВ «Видавничий дім Медкнига», 2021

Volume 2 | №1 | 2021

DOI: 10.31793/2709-7404.2021.2-1
Founder: Ivano-Frankivsk National Medical University, Medknyha Publishing House LLC
Certificate of state registration series KV №24479-14419R from 06.07.2020

EDITORIAL BOARD

Rozhko MM Chairman of the Editorial Board (Ivano-Frankivsk)
Virstyuk NG Editor-in-Chief (Ivano-Frankivsk)
Dzeman MI Deputy Editor-in-Chief (Kyiv)
Dzeman NA Executive Secretary (Kyiv)
Dmytryshyn TM (Ivano-Frankivsk), Zhurakivska O.Ya. (Ivano-Frankivsk), Chernyuk NV (Ivano-Frankivsk), Semotyuk MM (Ivano-Frankivsk), Skrypnyk NV (Ivano-Frankivsk), Katerynchuk IP (Poltava), Kolesnikova O.V. (Kharkiv), Knyazkova I.I. (Kharkiv), Skripnyk IM (Poltava), Petrushanko TO (Poltava), Chekalina NI (Poltava), Antonenko MYu (Kyiv), Bulda VI (Kyiv), Bratsyun OP (Kyiv), Bidenko NV (Kyiv), Vlas OP (Kyiv)
The work of the editorial board is focused on the norms and principles of the International Committee of Medical Journal Editors

EDITORIAL COUNCIL

Erstenyuk H.M. (Ivano-Frankivsk), Vakalyuk I.P. (Ivano-Frankivsk), Kupnovytska I.H. (Ivano-Frankivsk), Moyseyenko V.O. (Kyiv), Mistctuk V.H. (Ivano-Frankivsk), Ozhogan Z.R. (Ivano-Frankivsk), Seredyuk N.M. (Ivano-Frankivsk), Skripnyk I.M. (Poltava), Jan Szczegielniak (Poland)

EDITORIAL ADDRESS:

Ivano-Frankivsk National Medical University
street Halytska, 2, Ivano-Frankivsk, 76018, Ukraine
tel.: (0342) 53-32-95 e-mail: ifnmu@ifnmu.edu.ua

The full-text version of the magazine is presented on the website http://www.terapevtyka.com.ua.
Electronic copies of published articles are sent to the National Library V.V. Vernadsky for free access on-line

Approved for publication by the Academic Council of Ivano-Frankivsk National Medical University on March 30, 2021 (Minutes № 3)

The editors do not always share the opinions of the authors of the articles. The authors are responsible for the accuracy, selection and presentation of facts in their articles.
The legal responsibility for the placement, content, accuracy and graphic reproduction of advertising and information materials about medicines or devices lies with the manufacturer, distributor or other entity that provided the relevant materials.
Reprinting and other reproduction in any form in whole or in part of articles, illustrations and other materials is permitted only with the prior written consent of the editors and with the obligatory reference to the source. All rights reserved.
Submission preparation checklist is in http://terapevtyka.com.ua/

Publisher: Medknyha Publishing House LLC, www.medknyha.com.ua
Certificate of inclusion of the subject of publishing business in the state register of publishers of publishing products DK №3066 dated 20.12.2007
Project manager — O.P. Vlas, tel. (066) 785-11-56
Marketing Department — P.A. Syvkivsky, tel. (066) 173-75-79
Graduation editor — Ye.O. Skinder, tel. (093) 701-22-93
Signed for printing 29.03.2021
Format 60/84 1/8. Circulation 8200

© Ivano-Frankivsk National Medical University, 2021
© Medknyha Publishing House LLC, 2021

ВНУТРІШНЯ МЕДИЦИНА

Р.В. Нестерак, І.П. Вакалюк
Відновне лікування та реабілітація хворих після гострого коронарного синдрому: наукові детермінанти і практична реалізація — **5**

О.Я. Жураківська, Т.І. Власюк, Н.В. Скрипник, І.О. Костіцька, В.А. Міських, Г.Б. Кулинич
Морфофункціональна характеристика міокарда при експериментальному цукровому діабеті — **11**

СТОМАТОЛОГІЯ

З.Р. Ожоган, С.В. Петришин, Л.В. Мізюк, А.В. Ковалюк
Клінічне обґрунтування ортопедичного лікування пацієнтів із патологічною стертістю твердих тканин зубів, поєднаною з дефектами зубних рядів та зубощелепними деформаціями, за запропонованою методикою — **17**

Г.Б. Проць
Біохімічні маркери кісткового ремоделювання в прогнозуванні результатів дентальної імплантації — **22**

СУПУТНЯ І ПОЄДНАНА ПАТОЛОГІЇ

І.І. Вакалюк, Н.Г. Вірстюк
Роль біологічних маркерів стеатозу та прозапальної ланки в прогресуванні неалкогольної жирової хвороби печінки в пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця — **27**

Н.Г. Вірстюк, І.І. Вакалюк, О.Є. Черкашина, В.М. Казьмірук
Функціональний стан печінки у хворих із хронічною серцевою недостатністю залежно від наявності неалкогольного стеатогепатиту — **33**

Є.С. Сірчак, В.Є. Барані, З.Й. Фабрі, С.С. Сірчак
Корекція дисбіозу товстої кишки та її вплив на динаміку рівнів вільних амінокислот у сироватці крові у хворих на хронічний панкреатит та цукровий діабет 2-го типу — **39**

Н.В. Скрипник, Т.В. Романів, Т.І. Власюк, І.В. Гудз
Взаємозв'язок інсулінорезистентності з функціональним станом печінки у хворих на метаболічний синдром із цукровим діабетом 2-го типу — **45**

РЕАБІЛІТАЦІЯ І ФІЗИЧНА ТЕРАПІЯ

Р.І. Яцишин, Н.В. Чернюк, П.Р. Герич, І.С. Михалойко, С.Д. Чайковський, О.В. Мельник, Б.Є. Магасевич
Сучасні аспекти функціонування та перспективи розвитку курорту Моршин — **52**

МІЖДИСЦИПЛІНАРНА КУРАЦІЯ

О.Р. Лучко, Н.Г. Вірстюк, М.М. Василечко, О.І. Кочержат, О.С. Човганюк
Особливості корекції показників ремоделювання судин у хворих на артеріальну гіпертензію з хронічним пієлонефритом — **57**

ДОСЛІДЖЕННЯ МОЛОДИХ ВЧЕНИХ І СТУДЕНТІВ

Н.Т. Саган, О.В. Антимис
Порівняльна структурна характеристика жувального м'яза при йододефіцитному стані та йододефіциті із застосуванням струмогенів — **62**

В.А. Міських, О.Я. Жураківська, М.О. Кулинич-Міських, В.М. Жураківський, У.М. Дутчак, О.В. Антимис, В.М. Перцович, Ю.Л. Ткачук, Т.І. Власюк, Ю.В. Боднарчук
Методологічний аналіз процесу вивчення анатомії людини серед іноземних студентів — **67**

ОРГАНІЗАЦІЯ ТА ІСТОРІЯ МЕДИЧНОЇ ГАЛУЗІ

І.Г. Купновицька
Роль викладачів у формуванні особистості лікаря, або продовження статті про прикарпатські терапевтичні школи — **71**

М.І. Дземан
Найщиріші вітання зі славним ювілеєм, пане Академіку! Франківщина пишається Вами… — **75**

TABLE OF CONTENTS

INTERNAL MEDICINE

R.V. Nesterak, I.P. Vakalyuk
Restorative treatment and rehabilitation of patients after acute coronary syndrome: scientific determinants and practical implementation **5**

O.Ya. Zhurakivska, T.I. Vlasiuk, N.V. Skrypnyk, I.O. Kostitska, V.A. Miskiv, G.B. Kulynych
Morphofunctional characteristic of myocardium in experimental diabetes mellitus **11**

DENTISTRY

Z.R. Ozhogan, S.V. Petryshyn, L.V. Miziuk, A.V. Kovaliuk
Clinical reasoning of orthopaedic treatment improved diagnostic method of patients with pathological tooth wear, co-existent denture defects and dentition deformations **17**

G.B. Prots
The impact of biological markers of bone remodeling in prognostication of the results of dental implantation **22**

CONCOMITANT AND COMBINED PATHOLOGIES

I.I. Vakalyuk, N.G. Virstyuk
The role of biological markers of steatosis and proinflammatory link in the progression of non-alcoholic fatty liver disease in patients with stable ischemic heart disease **27**

N.G. Virstyuk, I.I. Vakalyuk, O.J. Cherkashyna, V.M. Kazmiryk
Liver functional state of the in patients with chronic heart failure depending on the presence of non-alcoholic steatohepatitis **33**

Ye.S. Sirchak, V.Ye. Barani, Z.Yo. Fabri, S.S. Sirchak
Correction of dysbiosis of the colon and its influence on the dynamics of free amino acids levels in blood serum in patients with chronic pancreatitis and type 2 diabetes **39**

N.V. Skrypnyk, T.V. Romaniv, T.I. Vlasiuk, I.V. Gudz
Relationship between insulin resistance and liver function in patients with metabolic syndrome with type 2 diabetes **45**

REHABILITATION AND PHYSICAL THERAPY

R.I. Yatsyshyn, N.V. Cherniuk, P.R. Gerych, I.S. Mykhaloiko, S.D. Chaikovskii, O.V. Melnyk, B.E. Magasevych
Modern aspects of functioning and prospects of Morshyn resort development **52**

INTERDISCIPLINARY CURATION

O.R. Luchko, N.G. Virstiuk, M.M. Vasylechko, O.I. Kocherzhat, O.S. Chovganiuk
Features of correction of vascular remodeling parameters in patients with arterial hypertension and chronic pyelonephritis **57**

RESEARCH OF YOUNG SCIENTISTS AND STUDENTS

N. Sagan, O. Antimis
Comparative structural characteristics of the chewing muscle in iododefficient condition and iododefficiency with the use of strumogenes **62**

V.A. Miskiv, O.Ya. Zhurakivska, M.O. Kulynych-Miskiv, V.M. Zhurakivsky, U.M. Dutchak, O.V. Antimis, V.M. Pertsovych, Yu.L. Tkachuk, T.I. Vlasyuk, Yu.V. Bodnarchuk
Methodological analysis of the process of studying human anatomy among foreign students **67**

ORGANIZATION AND HISTORY OF THE MEDICAL INDUSTRY

I.H. Kupnovytska
The role of teachers in shaping the personality of the doctor or the continuation of the article about the Carpathian therapeutic schools **71**

M.I. Dzeman
Sincere congratulations on a glorious anniversary, Mr. Academician! Frankivsk region is proud of you… **75**

ВІДНОВНЕ ЛІКУВАННЯ ТА РЕАБІЛІТАЦІЯ ХВОРИХ ПІСЛЯ ГОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМУ: НАУКОВІ ДЕТЕРМІНАНТИ І ПРАКТИЧНА РЕАЛІЗАЦІЯ

Р.В. Нестерак, І.П. Вакалюк

Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ

Резюме. На сучасному етапі особлива увага спрямована на удосконалення лікування хворих після гострого коронарного синдрому із розробкою індивідуального підходу до відновного лікування та реабілітації. Пошук нових науково обґрунтованих програм базується на комплексному підході з урахуванням медичних, фізичних та психологічних особливостей кожного пацієнта із можливістю реалізації їх як на стаціонарному, так і амбулаторному етапі надання допомоги.

Мета роботи. Проаналізувати ефективність відновного лікування та реабілітації хворих після гострого коронарного синдрому залежно від застосованих методів реваскуляризації та програм відновного лікування.

Матеріали та методи. Проаналізовано динаміку гострого коронарного синдрому в Івано-Франківській області в період 2014-2019 рр., оцінено ефективність застосування розробленої програми відновного лікування у хворим із гострим коронарним синдромом залежно від застосованого методу реваскуляризації та реабілітації. Вивчено динаміку клінічного перебігу, рівні тривоги, якість життя та віддалені наслідки захворювання.

Результати. Аналіз динаміки гострого коронарного синдрому в Івано-Франківській області вказує на стабільний відсоток хворих протягом 2014-2019 рр. із зростанням кількості хворих, яким проведено черезшкірні коронарні втручання. Застосування розробленої програми відновного лікування хворих сприяло корекції клінічних, психологічних характеристик хворих, а також підвищенню якості життя, що забезпечує позитивний вплив на віддалені наслідки перебігу захворювання, попереджаючи виникнення раптової коронарної смерті, повторних інфарктів міокарда та госпіталізацій.

Висновки. Динаміка основних показників здоров'я населення Івано-Франківської області вказує на низку особливостей, що потребує удосконалення надання допомоги хворим на гострий коронарний синдром. Розроблена програма відновного лікування хворих на гострий коронарний синдром з елевацією сегмента ST після черезшкірного коронарного втручання характеризується покращенням клінічного перебігу захворювання, зменшенням проявів тривоги та поліпшенням якості життя хворих. Така стратегія забезпечує

УДК: 616.127-005.8
DOI: 10.31793/2709-7404.2021.2-1.5

© Р.В. Нестерак, І.П. Вакалюк

Надійшла до редакції 03.03.2021

Адреса для листування (Correspondence): Івано-Франківський національний медичний університет, вул. Галицька, 2, м. Івано-Франківськ, 76018, Україна. E-mail: zdovado@ukr.net

мультидисциплінарний підхід з урахуванням клінічних, психологічних складових, компонентів ставлення до здоров'я та реалізацію медичної, фізичної та психологічної складових комплексного підходу щодо надання допомоги таким хворим.

Ключові слова: гострий коронарний синдром, черезшкірне коронарне втручання, якість життя, реабілітація, програма.

Restorative treatment and rehabilitation of patients after acute coronary syndrome: scientific determinants and practical implementation

R.V. Nesterak, I.P. Vakalyuk
Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk

Abstract. At the present stage, special attention is paid to the improvement of the treatment of patients after acute coronary syndrome with the development of an individual approach to the restorative treatment and rehabilitation. The search for new science-based programs is based on a comprehensive approach, taking into account the medical, physical and psychological peculiarities of each patient with the possibility of their implementation both in-patient and outpatient care.
The aim of the work. To analyze the effectiveness of restorative treatment and rehabilitation of patients after acute coronary syndrome, depending on the applied methods of revascularization and restorative treatment programs.
Materials and methods. The dynamics of acute coronary syndrome in Ivano-Frankivsk region in the period between 2014-2019 was analyzed, the effectiveness of the developed rehabilitation program in patients with ACS depending on the applied method of revascularization and rehabilitation was evaluated. The dynamics of the clinical course, levels of anxiety, quality of life and long-term consequences of the disease have been studied.
Results. Analysis of the dynamics of acute coronary syndrome in Ivano-Frankivsk region indicates a stable percentage of patients during 2014-2019, with an increase in the number of patients who have been performed percutaneous coronary interventions. The application of the developed program of restorative treatment of patients contributed to the correction of clinical and psychological characteristics of patients, as well as the improvement of the quality of life, which provides a positive impact on long-term consequences of the disease, preventing sudden coronary death occurrence, recurrent myocardial infarction and hospitalization. A clinical-organizational model of the performance of rehabilitation and restorative treatment in patients with acute coronary syndrome has been developed.
Conclusions. The dynamics of the main indices of health of the Ivano-Frankivsk region's population indicates a number of peculiarities, that necessitates to improve care for patients with acute coronary syndrome. The developed program of restorative treatment of patients with acute coronary syndrome with the elevation of ST segment after percutaneous coronary intervention is characterized by the improved clinical course of the disease, reduction of anxiety and improvement of patients' life quality. This strategy provides a multidisciplinary approach taking into account the clinical, psychological elements, components of health attitude, and it implements the medical, physical and psychological components of a comprehensive approach regarding care for such patients.

Keywords: acute coronary syndrome, percutaneous coronary intervention, restorative treatment, rehabilitation, program.

Пріоритетним завданням медичної галузі є забезпечення відповідного стану здоров'я населення працездатного віку, а при виникненні захворювання максимальне відновлення трудового потенціалу пацієнта [1].

Саме тому реабілітація та відновне лікування є важливими напрямками сучасної медицини.

Кардіологічна реабілітація проходила довгий шлях становлення. В Україні Н.А. Гватуа та

І.К. Следзевська започаткували кардіореанімаційну і кардіореабілітаційну допомогу хворим із гострим інфарктом міокарда (ІМ) та після перенесеного ІМ [2].

На Прикарпатті реабілітація кардіологічних пацієнтів проводиться вже понад 33 роки. Однак за вимогою часу та в умовах удосконалення діагностики й лікування кардіологічних хворих необхідною умовою є розробка та впровадження сучасних і дієвих методів відновного лікування. На сьогодні розроблені та впроваджені відповідні протоколи, програми та методичні рекомендації щодо реабілітації пацієнтів різного кардіологічного профілю [3, 4].

На сучасному етапі комплексна реабілітація також є важливим економічно ефективним втручанням для забезпечення сприятливих результатів для широкого спектра серцево-судинних захворювань (ССЗ), зниження серцево-судинної смертності, захворюваності та інвалідності, а також підвищення якості життя та обов'язковою як у стаціонарі, так і амбулаторних умовах. Встановлено складність підбору та розробки індивідуальних програм, яка залежить від неоднорідності пацієнтів як щодо клінічних станів, так і можливості застосування відповідних компонентів. Окремої уваги заслуговує організаційна складова із створенням центрів для забезпечення комплексної, доступної реабілітації на усіх етапах та для усіх хворих із різними проявами ССЗ [5].

Основними елементами комплексної кардіологічної реабілітації є: багатоетапність, безперервність та тривалість реабілітації із застосуванням індивідуального підходу з урахуванням медичних, фізичних, психологічних, суспільних, сімейних та професійних потреб [6, 7].

Кардіореабілітація має проводитись реабілітаційною групою із залученням лікарів-кардіологів, інтервенційних кардіологів, лікарів фізичної та реабілітаційної медицини, фізичних терапевтів, ерготерапевтів, психологів, психотерапевтів, медичних сестер із реабілітації, асистентів фізичних терапевтів та ерготерапевтів, соціальних працівників. Команда різнопрофільних спеціалістів має більші можливості для розробки та впровадження більш ефективної персоніфікованої програми реабілітації [5, 6].

Мета роботи. Проаналізувати ефективність відновного лікування й реабілітації хворих після гострого коронарного синдрому залежно від застосованих методів реваскуляризації та програм відновного лікування.

Матеріали та методи

На першому етапі дослідження було проаналізовано особливості перебігу та лікування гострого коронарного синдрому в період 2014-2019 рр. в Івано-Франківській області. На другому етапі проаналізовано ефективність застосування розробленої програми відновного лікування у хворих на гострий коронарний синдром (ГКС) з елевацією сегмента ST, група хворих, яким проведена тромболітична терапія (ТЛТ) та черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ) (57 хворих), і група хворих із застосуванням інвазивної тактики (78 хворих). Залежно від застосованих методів відновного лікування й реабілітації в кожній виділено: група хворих із застосуванням стандартного лікування, а саме медичної реабілітації, фізичної реабілітації, яка включала дихальну та лікувальну гімнастику, дозовану ходьбу; група хворих, у яких, поряд із стандартним лікуванням, застосовано сугестивну терапію з музичним супроводом; група хворих, у яких, поряд із стандартним лікуванням, застосовано сугестивну терапію та розроблену програму відновного лікування — авторську програму клініко-психологічної реабілітації кардіологічних хворих шляхом оптимізації внутрішньої картини здоров'я (свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 75681 від 29.12.2017) [8].

Усім пацієнтам проводили оцінку клінічного перебігу захворювання — анкетування за допомогою українських версій опитувальників: «Шкала оцінки рівня реактивної (ситуативної) та особистісної тривожності» Спілбергера — Ханіна; SAQ — Сіетлський опитувальник (Seattle Angina Questionnaire).

Усі хворі отримували стандартну терапію відповідно до рекомендацій. Сугестивна терапія полягала в застосуванні автосугестії (автотренінгу) за розробленим авторським текстом із музичним супроводом. Музичний супровід складався з трьох композицій. Заняття проводились щодня (кількість — до 20 разів), у палатах стаціонарного відділення за участі від 3 до 9 чоловік, тривалість заняття — 25 хвилин.

Розроблена програма відновного лікування полягала в поєднанні стандартного лікування, сугестивної терапії та програми клініко-психологічної реабілітації кардіологічних хворих шляхом оптимізації внутрішньої картини здоров'я (ВКЗ). Процедура участі пацієнтів у програмі відбувалась за такими кроками: 1) вступна бесіда, з'ясування мотивації участі в програмі; 2) робота в обраній програмі

оптимізації ВКЗ (5 занять по 60 хвилин) та індивідуальне психологічне консультування (60 хвилин) на запит окремих досліджуваних; 3) постдіагностичний етап результатів впливу програми (відбувається через 1 місяць, 6 місяців після закінчення програми). Заняття побудовані з урахуванням компонентів ВКЗ, кожний компонент (сенситивний, емоційний, когнітивний, поведінковий, ціннісно-мотиваційний) розглядався на окремому занятті [9].

Отримані результати були статистично оброблені методами варіаційної статистики (середнє арифметичне, стандартна помилка, середнє квадратичне відхилення, довірчий інтервал). Вірогідність відмінностей між порівнюваними групами визначали за допомогою t-тесту Стьюдента. Статистичну обробку отриманих результатів проведено за допомогою комп'ютерної програми IBM SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) Statistics 23, пакета статистичних функцій програми Microsoft Excel. Ведення банку даних дослідження, основні обчислення похідних показників, частотні характеристики знаків, побудову діаграм виконували програмним забезпеченням Microsoft Access, Microsoft Excel 2010 (номер ліцензії 01631-551-3027986-27852).

Рисунок 1

Динаміка кількості ГКС в Івано-Франківській області

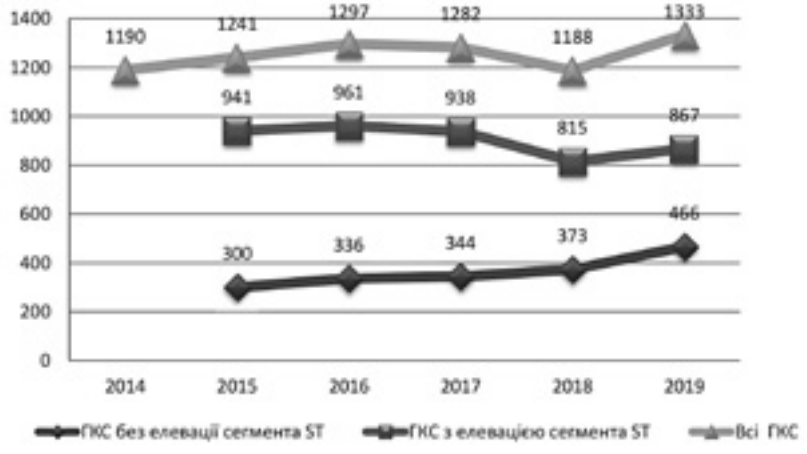
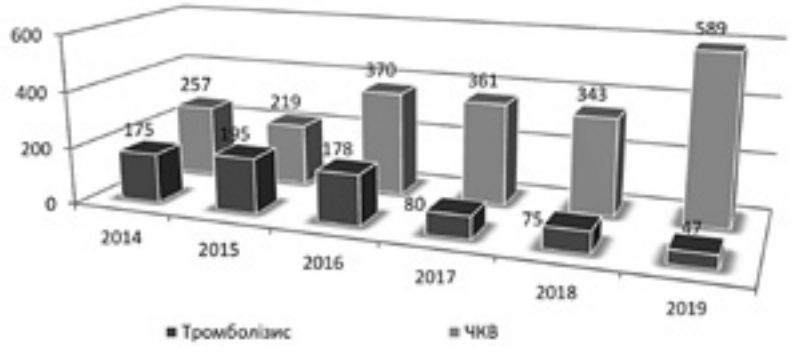


Рисунок 2

Кількість проведених реваскуляризацій із приводу ГКС упродовж 2014-2019 рр.



Результати та обговорення

Проаналізувавши основні показники стану здоров'я населення Івано-Франківської області, встановлено, що важливою медико-соціальною проблемою є хвороби системи кровообігу: атеросклероз, ішемічна хвороба серця, артеріальна гіпертензія та їх ускладнення, які посідають перше місце серед інших нозологій.

В області в період 2014-2019 рр. спостерігається коливання кількості випадків інфаркту міокарда. Найвищим цей показник був у 2019 році — 1333 випадки, а у 2014 та 2018 роках він був найменшим — 1190 та 1188 випадків відповідно. Кількість випадків ГКС з елевацією сегмента ST була найвищою у 2016 році — 961, ГКС без елевації сегмента ST — 373, загалом не відмічається значних коливань у відсотковому співвідношенні. Зокрема, ГКС з елевацією сегмента ST у 2016 році становив 962 (74,1%) випадки, а у 2018 році — 815 (68,6%) випадків. ГКС без елевації сегмента ST у 2016 році становив 336 (25,9%) випадків, а у 2018 році — 373 (31,4%) випадки (див. рис. 1).

У зв'язку з активним впровадженням інтервенційних втручань в Івано-Франківській області, з 2015 року відмічається зростання відсотка хворих, яким проведено ЧКВ. Так, у 2015 році ЧКВ проведено у 219 хворих із ГКС, у 2019 році — у 589 хворих. У зв'язку із географічними особливостями та віддаленістю деяких районів від центрів із можливістю проведення ЧКВ, у частини хворих застосовувалась ТЛТ — у 2015 році було проведено 195 проти 47 у 2019 році (рис. 2).

Враховуючи географічні особливості області, а також недостатню кількість центрів із можливістю проведення ЧКВ, 343 пацієнти з ГКС у 2018 році надійшли до єдиного центру Івано-Франківської області: до 2 год — 66 (21%) хворих, 2-6 год — 162 (51%) хворих, 7-24 год — 19 (6%) хворих, понад 24 год — 19 (6%) хворих. Більше ніж 68,0% хворих надійшли в період понад 24 години до відділення без можливості проведення перкутанних втручань. Аналізуючи кількість проведених стентувань по районах області, встановлено зростання кількості втручання в динаміці від 2014 до 2019 року.

Таким чином, із метою покращення надання медичної допомоги доцільно створити центри із можливістю проведення інвазивних методів діагностики, лікування та реабілітації хворих із визначенням оптимальних регіонів обслуговування.

Нами було проаналізовано ефективність застосування розробленої програми відновного лікування у хворих на ГКС з елевацією сегмента ST при застосування ТЛТ та ЧКВ.

Аналізуючи перебіг ГКС з елевацією сегмента ST у хворих, яким була надана інвазивна тактика лікування, вдалось відмітити покращення клінічної симптоматики захворювання. Застосування сугестивної терапії та розробленої програми сприяло зменшенню нападів стенокардії (на початку лікування напади стенокардії спостерігались у 84,0% хворих у групі застосування сугестивної терапії та у 80,0% при застосуванні реабілітації з оптимізацією ВКЗ, а через 6 міс. ангінальний біль відмічали 4,0% хворих). Задишку, яку відзначали на початку лікування 61,5, 46,1 і 50,0% хворих відповідно, вже через 1 міс. вдалось зменшити в половини осіб (38,5, 23,08 і 23,08%), а через 6 міс. лікування констатувати в третини хворих (34,6%) при стандартному лікуванні, у 15,8% — при застосуванні сугестивної терапії і в 11,5% — при застосуванні програми відновного лікування. Подібною була динаміка і інших ознак, таких як перебої в роботі серця, серцебиття. Однак швидка втомлюваність та загальна слабкість були досить стійкими, залишались через 1 міс. у майже половини (46,2 і 57,7%) хворих групи стандартного лікування, у третини хворих при використанні сугестивної терапії (34,6 і 38,5%) і розробленої програми (30,8 і 38,5%).

Аналізуючи динаміку тривожності в цих групах хворих, встановлено менш значущу динаміку рівнів особистісної тривожності ($p>0,05$) у групі стандартного лікування та сугестивної терапії, проте через 6 місяців особистісна тривожність зменшувалась у групі застосування програми відновного лікування з (48,2±1,19) бала на початку лікування до (36,2±1,1) бала через 6 міс. спостереження ($p<0,05$).

Оцінюючи якість життя за опитувальником SAQ, встановлено покращення за більшістю показників, зокрема збільшення фізичних навантажень, зменшення нападів стенокардії, зростання задоволення лікуванням та ставленням до хвороби (табл.).

Застосування програми відновного лікування сприяло зменшенню випадків повторного інфаркту міокарда, нестабільної стенокардії, повторних госпіталізацій, потреби в проведенні планових та ургентних ЧКВ упродовж трьох років.

Аналізуючи клінічний перебіг у хворих на ГКС з елевацією сегмента ST із застосуванням ТЛТ та ЧКВ, встановлено зменшення нападів стенокардії, задишки і серцебиття у всіх групах хворих починаючи з першого тижня лікування із позитивним клінічним ефектом через 1 і 6 міс. терапії. У групі хворих із програмою відновного лікування через 6 міс. вказані клінічні ознаки відмічали лише поодинокі хворі. Однак у групі стандартного лікування більшість клінічних ознак зменшилась у третини хворих, а саме задишка, яка на початку лікування була в 57,8%, через 6 міс. мала місце в 31,5% хворих; у групі з програмою відновного лікування відсоток таких хворих становив відповідно 52,6 і 10,5%.

Слід відзначити, що проведення ТЛТ і ЧКВ у більшості хворих зменшувало наявність нападів стенокардії незалежно від проведеного лікування.

Таблиця

Показники оцінки якості життя за SAQ у хворих на ГКС з елевацією сегмента ST, яким надана інвазивна тактика лікування

Показник, бал	Стандартне лікування (n=26)		Сугестивна терапія (n=26)		Програма відновного лікування (n=26)	
	На початку лікування	6 місяців	На початку лікування	6 місяців	На початку лікування	6 місяців
Обмеження фізичних навантажень	42,1±5,4	60,6±4,1*	44,6±4,3	62,7±5*	43,1±4,7	65,5±5,2*
Стабільність нападів	43,2±8,6	79,5±7,2*	42,5±7,4	80,5±8*	44,6±8,2	81,2±8,1*
Частота нападів	36,1±6,7	74,3±6,3*	37,3±6,6	75,3±5*	37,5±6,3	76,6±6,3*
Задоволення лікуванням	60,3±3,5	80,1±3,5	76,2±3,2	88,6±4	77,7±4,2	91,3±3,6
Ставлення до хвороби	47,2±4,2	54,2±4,1	47,1±4,3	70,1±5,1**	45,7±5,3	90,5±5,1**

*Примітка. Достовірність різниці показників порівняно з величинами на початку лікування: * — <0,05; ** — <0,01.*

Ступінь реактивної тривожності поступово знижувався починаючи з 1 міс. застосування програми відновного лікування ($p<0,05$) з подальшим зниженням на 6-му міс. ($p<0,01$). У групі хворих сугестивної терапії достовірне ($p<0,05$) її зниження відмічено лише через 6 міс. лікування, а при застосуванні стандартного лікування спостерігали лише тенденцію до такої динаміки. Особистісна тривожність була більш стійкою, і достовірного зниження ($p<0,05$) вдалось отримати лише в групі хворих із застосуванням програми відновного лікування лише через 6 міс. після ГКС.

Найбільш суттєвої динаміки цих показників якості життя вдалось отримати саме за показником ставлення до хвороби. Так, якщо на початку лікування він становив (47,1±5,2) бала, то через 6 міс. — (87,3±4,4) бала при застосуванні розробленої програми відновного лікування ($p<0,01$).

Таким чином, оцінка якості життя дозволяє забезпечити індивідуальний підхід у реабілітації до кожного пацієнта з урахуванням анамнезу, клінічного, фізичного та психологічного стану, застосованих методів реваскуляризаційних втручань та відновного лікування на усіх етапах реабілітації.

Висновки

На підставі наведеного вище можна зробити такі висновки:

1. Аналіз основних показників здоров'я населення Івано-Франківської області вказує на низку географічних особливостей, що потребує удосконалення надання допомоги хворим на гострий коронарний синдром із розробкою та впровадженням моделей і маршрутів для своєчасного проведення реваскуляризаційних процедур.
2. Ефективність програми реабілітації та відновного лікування у хворих на гострий коронарний синдром з елевацією сегмента ST після черезшкірного коронарного втручання характеризується суттєвою корекцією клінічного перебігу захворювання, зменшенням проявів тривоги та покращенням якості життя хворих.
3. Створена клініко-організаційна модель проведення реабілітації у хворих на гострий коронарний синдром із застосуванням реваскуляризаційних процедур забезпечує мультидисциплінарний підхід з урахуванням клінічних, психологічних складових, компонентів ставлення до здоров'я та реалізацію медичної, фізичної та психологічної складових комплексного підходу щодо надання допомоги таким хворим.

Список використаної літератури

1. *Коваленко В.М., Корнацький В.М. Стан здоров'я народу України та медичної допомоги третинного рівня. — К.: СПД ФО «Коломіцин В.Ю.», 2019. — 222 с.*
2. *Шумаков В.О., Малиновська І.Е., Бабій Л.М., Терещенко Н.М. Реабілітація пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями: історичні віхи, сучасні підходи, місце в клінічній практиці та виклики // Український кардіологічний журнал. — 2019. — № 4. — С. 44-55.*
3. *Клінічний локальний протокол медичної допомоги: Реабілітація пацієнтів з гострим інфарктом міокарда в стаціонарі кардіодиспансеру. Обґрунтування методології кардіореабілітації. — Івано-Франківськ, 2014.*
4. *Нестерак Р.В., Вакалюк І.П., Середюк Н.М. та ін. Реабілітація та відновне лікування пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями. Кардіореабілітація хворих з гострим коронарним синдромом. Методичні рекомендації. — Івано-Франківськ, 2020. — 44 с.*
5. *Ambrosetti M., Abreu A., Corr U., et al. Secondary prevention through comprehensive cardiovascular rehabilitation: From knowledge to implementation. 2020 update. A position paper from the Secondary Prevention and Rehabilitation Section of the European Association of Preventive Cardiology // European Journal of Preventive Cardiology. — 2020. — Vol. 0 (0). — P. 1-42.*
6. *Abreu A., Frederix I., Dendale P., et al. Standardization and quality improvement of secondary prevention through cardiac rehabilitation programmes in Europe: The avenue towards an EAPC/ESC accreditation program: A position statement of Secondary Prevention and Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC) // Eur. J. Prev. Cardiol. — 2020.*
7. *Швед М.І., Левицька Л.В. Сучасні технології відновного лікування хворих із гострим коронарним синдромом. — К.: Медкнига, 2018. — 175 с.*
8. *Нестерак Р.В., Гасюк М.Б., Вакалюк І.П. Програма психологічної реабілітації кардіологічних хворих шляхом оптимізації внутрішньої картини здоров'я. Авторське право на науковий твір (свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 75681 від 29.12.2017).*
9. *Вакалюк І.П., Вірстюк Н.Г., Нестерак Р.В. Програма клініко-психологічної реабілітації кардіологічних хворих шляхом оптимізації внутрішньої картини здоров'я. Методичні рекомендації. — 2018.*

МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА МІОКАРДА ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ

О.Я. Жураківська, Т.І. Власюк, Н.В. Скрипник, І.О. Костіцька, В.А. Міських, Г.Б. Кулинич

Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ

Резюме. Основною причиною смертності в пацієнтів із цукровим діабетом є ураження серцево-судинної системи, зокрема розвиток діабетичної кардіоміопатії та виникнення таких тяжких ускладнень, як інфаркт міокарда.

Мета роботи — вивчення на гісто- та ультраструктурному рівнях морфофункціональних змін кардіоміоцитів і судин гемомікроциркуляторного русла міокарда щурів у пізні терміни перебігу стрептозотоцинового цукрового діабету.

Матеріали та методи. Матеріалом для дослідження послужили шматочки шлуночків міокарда 10 щурів-самців лінії Вістар, які були поділені на дві групи: контрольну та експериментальну. Цукровий діабет моделювали одноразовим внутрішньоочеревинним введенням стрептозотоцину із розрахунку 6 мг/100 г маси тіла. Забирали матеріал на 56-ту добу експерименту. Використовували гістологічний, електронно-мікроскопічний та статистичний методи дослідження.

Результати. Через 56 діб перебігу експериментального цукрового діабету відзначено зменшення площі профілю кардіоміоцитів на 7,9-13,6% порівняно з контрольною групою тварин (у всіх випадках $p<0,05$). Виявлено збільшення площі профілю стінок та зменшення площі просвіту артеріол і капілярів, що супроводжується підвищенням індексу Вогенворта на 93,0% в артеріолах та на 57,3% у капілярах (у всіх випадках $p<0,05$). В останніх виявлено проліферацію базальної мембрани окремими пластинами. Такі зміни в судинах гемомікроциркуляторного русла вказують на розвиток діабетичної мікроангіопатії.

Висновки. У пізні терміни перебігу експериментального цукрового діабету відмічено виражені ознаки діабетичної кардіоміопатії, яка в кардіоміоцитах морфологічно проявляється зменшенням їхньої площі, деструктивними змінами мітохондрій, розволокненням і вогнищевим лізисом міофібрил, підсарколемним набряком. Такі зміни спостерігаються на тлі розвитку діабетичної мікроангіопатії.

Ключові слова: кардіоміоцит, гемомікроциркуляторне русло, стрептозотоциновий цукровий діабет.

УДК: 611.12+616-092.4+616.379-008.64
DOI: 10.31793/2709-7404.2021.2-1.11

© О.Я. Жураківська, Т.І. Власюк, Н.В. Скрипник, І.О. Костіцька, В.А. Міських, Г.Б. Кулинич

Надійшла до редакції 29.03.2021

Адреса для листування (Correspondence): Івано-Франківський національний медичний університет, вул. Галицька, 2, м. Івано-Франківськ, 76018, Україна. E-mail: zdovado@ukr.net

Morphofunctional characteristic of myocardium in experimental diabetes mellitus

O.Ya. Zhurakivska, T.I. Vlasiuk, N.V. Skrypnyk, I.O. Kostitska, V.A. Miskiv, G.B. Kulynych
Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk

Abstract
The main cause of death in patients with DM is damage of the cardiovascular system, in particular, the development of diabetic cardiomyopathy and the appearance of such serious complications, as myocardial infarction.
Purpose — to study the morphofunctional changes of cardiomyocytes and vessels of the hemomicrocirculatory blood flow of rats' myocardium at histo- and ultrastructural levels in the late stages of streptozotocin diabetes mellitus.
Materials and methods. The material for the study were pieces of the ventricles of the myocardium of 10 male Wistar rats. Animals were divided into 2 groups: control and experimental. Diabetes mellitus was simulated by a single intraperitoneal injection of streptozotocin (6 mg per 100 g of body weight). The material was taken on the 56th day of the experiment. Histological, electron microscopic and statistical research methods were used.
Results. After 56 days of experimental DM, we note a decrease in the area of the cardiomyocyte profile by 7.9-13.6% compared with the control group of animals (in all cases $p<0.05$). We find an increase in the area of the wall profile and a decrease in the area of the lumen of arterioles and capillaries, which is accompanied by an increase in the Wogenworth index by 93.0% in arterioles and 57.3% in capillaries (in all cases $p<0.05$). In the latter we detect the proliferation of the basal membrane by individual plates. Such changes in the vessels of the hemomicrocirculatory blood flow indicate the development of diabetic microangiopathy.
Conclusions. In the late stages of experimental diabetes mellitus, we note pronounced signs of diabetic cardiomyopathy, which morphologically manifests itself in cardiomyocytes: a decrease in their area, destructive changes in mitochondria, defibrillation and focal lysis of myofibrils, subsarcolemic edema. Such changes are observed against the background of the development of diabetic microangiopathy.

Keywords: cardiomyocyte, hemomicrocirculatory blood flow, streptozotocin diabetes mellitus.

Вступ

Цукровий діабет (ЦД) є однією з невідкладних медико-соціальних проблем охорони здоров'я в усьому світі [1, 2]. Імовірність виникнення хронічної серцевої недостатності достовірно корелює з наявністю ЦД [3-7].

Гіперглікемія лежить в основі патофізіологічних змін при діабетичній кардіоміопатії. Порушення метаболізму вільних жирних кислот вивчалося в експерименті [8, 9]. У нормі приблизно однаковий об'єм енергії, необхідної для його функціонування, міокард отримує від метаболізму глюкози та вільних жирних кислот. При ЦД транспорт та утилізація міокардом глюкози значно знижені. У таких умовах енергію міокард отримує внаслідок активації ліполізу та протеолізу, основним джерелом енергії є вільні жирні кислоти й амінокислоти [10]. Понижене споживання глюкози є наслідком порушеної функції транспортних протеїнів GLUT-1 та GLUT-4. Вільні жирні кислоти пригнічують піруватдегідрогеназу, що зумовлює порушення утворення енергії міокардом та веде до накопичення продуктів, що посилюють апоптоз. При ЦД також відбувається підвищення активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Високі рівні катехоламінів при ЦД викликають вазоконстрикцію і підвищують тромбогенну активність крові [11, 12]. Розвиток діабетичної ангіопатії зумовлений біохімічними порушеннями (гіперглікемією, порушенням обміну поліолів, дисліпідемією, посиленим глікозилюванням білків) [13-15]. Процес неферментативного глікозилювання білків, колагену, гемоглобіну зумовлює утворення незворотних у хімічних реакціях речовин, що мають назву «кінцеві продукти глікозилювання» та призводять до гіалінозу судин різних органів, у тому числі й серця [16].

Мета дослідження — вивчення на гісто- та ультраструктурному рівнях морфофункціональних змін кардіоміоцитів (КМЦ) і судин гемомікроциркуляторного русла міокарда щурів у пізні терміни перебігу стрептозотоцинового цукрового діабету.

Матеріали та методи

Матеріалом для дослідження послужили шматочки міокарда лівого і правого шлуночків 10 білих щурів-самців лінії Вістар масою 180-200 г, які були поділені на дві групи (по 5 тварин): контрольну та експериментальну. ЦД у тварин, що клінічно нагадує ЦД I типу людини, моделювали з використанням стрептозотоцину фірми SIGMA Chemical (США), який вводили тваринам одноразово, попередньо розвівши в 0,1 М цитратному буфері з pH 4,5 із розрахунку 6 мг/100 г маси тіла. Контрольній групі (5 тварин) в еквівалентній дозі внутрішньочеревинно вводили 0,1 М цитратний буфер із pH 4,5. Моделювання ЦД в експерименті, а також підготовку тварин перед ін'єкцією стрептозотоцином та після неї проводили відповідно до запатентованого на кафедрі анатомії людини методу [17]. Забирали матеріал на 56-ту добу експерименту, рівень глюкози в крові становив 18,21±0,22 ммоль/л (контроль — 5,11±0,23), рівень глікованого гемоглобіну становив 9,31±0,25% (контроль — 2,32±0,09, p<0,01). Використовували гістологічний (забарвлення гематоксилін-еозином, ін'єкція судин паризьким синім) та електронно-мікроскопічний методи дослідження.

Через 2 години після введення стрептозотоцину в тварин відмічали гіпоглікемію, яка пояснюється вибірковим ушкодженням інсуліноцитів і вивільненням великої кількості секреторних гранул з інсуліном у кров. З метою уникнення гіпоглікемічної коми впродовж перших 48 год поїли щурів 10% розчином глюкози та годували солодкою їжею з наступним переходом на стандартний раціон віварію.

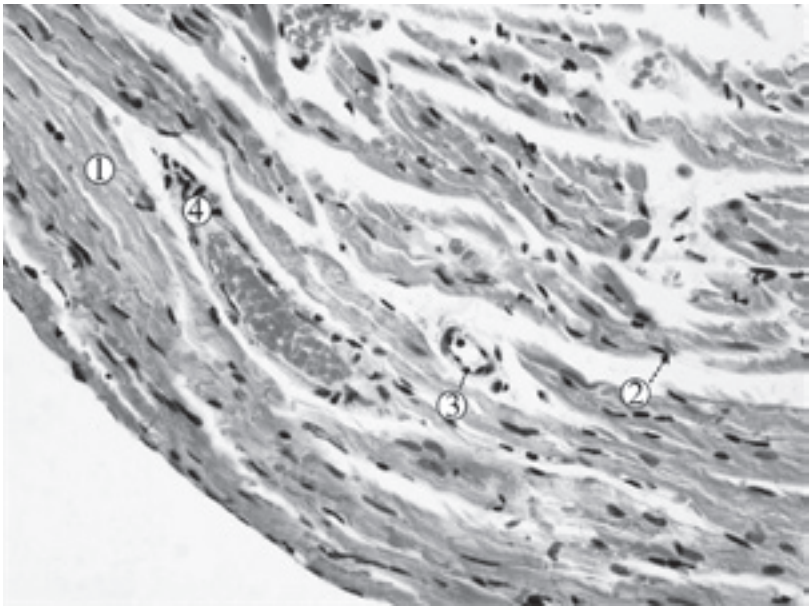
Результати та обговорення

Через 56 діб ЕСЦД в експериментальної групи тварин спостерігалося розволокнення і лізис КМЦ шлуночків, виражений інтерстиційний і периваскулярний набряки (рис. 1). У цей термін стрептозотоцинового ЦД на гістологічних препаратах середня оболонка артеріол потовщена внаслідок вакуольної і гідропічної дистрофій гладких міоцитів. Зовнішня оболонка представлена пухкою волокнистою сполучною тканиною. Просвіт венозних судин переповнений форменими елементами крові.

За даними морфометрії, спостерігалося прогресуюче зростання індексу Вогенворта (ІВ) артеріол та капілярів за рахунок підвищення товщини їх стінки й зменшення просвіту цих судин (табл. 1). ІВ в артеріолах та капілярах досягає найвищих показників

Рисунок 1

Гіперемія міокарда, лізис частини кардіоміоцитів та виражений інтерстиційний і периваскулярний набряки через 56 діб експериментального цукрового діабету. Забарвлення гематоксилін-еозином. Мікрофотографія. Зб.: об. 40, ок. 10. Позначення: 1 — м'язове волокно, 2 — капіляр, 3 — артеріола, 4 — вена



Таблиця 1

Морфометричні показники судин гемомікроциркуляторного русла міокарда щурів через 56 діб перебігу експериментального стрептозотоцинового цукрового діабету

Показник	Група тварин	Судина		
		Артеріола	Гемокапіляр	Венула
Площа судини, мкм^2	ЕСЦД	334,22±17,22	28,93±1,82	248,22±13,26
	Контроль	255,76±16,01	25,81±2,87	231,91±11,07
Площа просвіту, мкм^2	ЕСЦД	45,06±7,12	10,34±1,58*	99,11±6,12
	Контроль	80,88±7,87	14,43±2,89	94,03±7,01
Площа стінки, мкм^2	ЕСЦД	289,16±13,23	18,08±2,54*	149,11±8,16
	Контроль	174,88±10,11	10,71±1,31	137,88±7,59
ІВ, %	ЕСЦД	741,72±18,22	178,63±39,63*	250,45±10,11
	Контроль	316,22±12,32	178,86±14,27	246,63±12,54

*Примітка: *p<0,05 — різниця між показниками контролю й цукровим діабетом.*

і становить (741,72±18,22)% та (418,49±16,34)% відповідно, у контролі — (316,22±12,32)% і (258,40±11,16)% відповідно (табл. 1).

На ультраструктурному рівні в мікросудинах переважають темні ендотеліоцити. Їхня цитоплазма містить велику кількість мікропіноцитозних пухирців та дрібних вакуоль, а плазмолема утворює численні пальцеподібні випинання, чим створюються умови для розвитку клазматозу й десквамації ендотеліоцитів. У багатьох ендотеліоцитах цистерни гранулярної ендоплазматичної сітки розширені, на їх поверхні зменшується кількість рибосом. Мітохондрії набряклі, з просвітленим матриксом. Базальна мембрана місцями значно потовщена, має войлокоподібний вигляд. Гладкі міоцити артерій та артеріол містять дрібні вакуолі (рис. 2). Між сусідніми міоцитами втрачаються щільні контакти. Ультраструктурні зміни, як правило, неспецифічні, але носять генералізований характер.

Через 56 діб стрептозотоцинового ЦД площа КМЦ правого та лівого шлуночків достовірно менша, ніж показники контролю. Площа ядер шлуночків також достовірно зменшується, окрім показників ЛШ, параметри яких достовірно не відрізняються від показників контролю. Ядерно-цитоплазматичне співвідношення (ЯЦС) у правому та лівому шлуночках достовірно знижується порівняно з контролем (табл. 2).

На гістологічних препаратах фіксується розволокнення та вогнищевий лізис КМЦ шлуночків на тлі гіперемії міокарда. Місцями спостерігається руйнування частини КМЦ і надмірне розростання сполучної тканини, що можна трактувати як кардіосклероз.

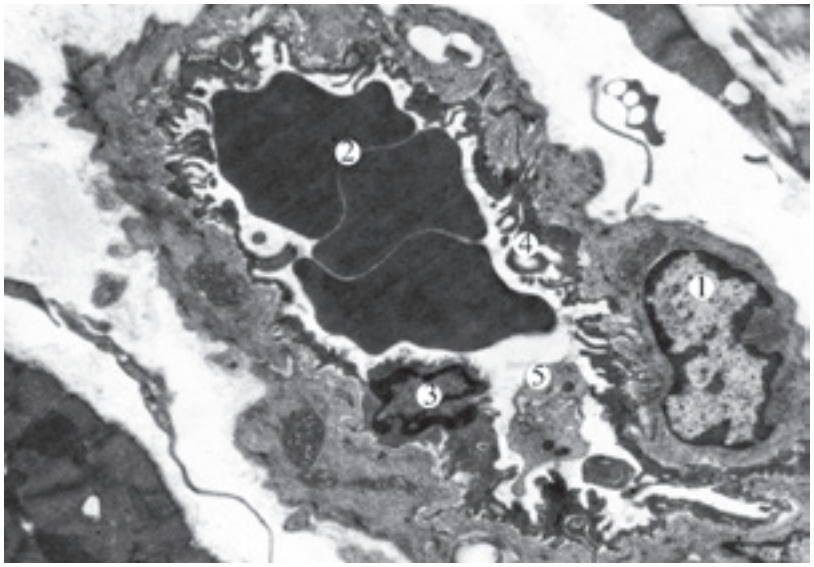
На субмікроскопічному рівні констатуються гетерогенні зміни КМЦ шлуночків: в одних відзначається вакуольна з переходом у гідропічну дистрофію (рис. 3а), в інших — каріолізис і коліквaційний некроз (рис. 3б), у третіх — явища апоптозу. Трапляються КМЦ із балонною дистрофією (див. рис. 3б).

Більшість мітохондрій у таких КМЦ мають зруйновану внутрішню й частково зовнішню мембрану. Простежується частковий лізис міофібрил, руйнування структурних компонентів гранулярної ендоплазматичної сітки й комплексу Гольджі. Ідентифікуються КМЦ з ознаками внутрішньоклітинних регенераторних процесів. У таких КМЦ, поряд із вакуолізованими, виявляються молоді мітохондрії, які характеризуються малими розмірами, електронно-щільним матриксом і щільно упакованими кристами.

У пізні терміни перебігу стрептозотоцинового ЦД у судинах гемомікроциркуляторного русла виявляються ознаки діабетичної мікроангіопатії, яка характеризується вираженими гемореологічними порушеннями, деструктивними змінами ендотеліоцитів та міоцитів, нерівномірним потовщенням і розволокненням базальної мембрани, зниженням пропускної здатності капілярів, про що свідчить достовірне підвищення ІВ. За даними морфометрії, діагностується прогресуюче підвищення ІВ артеріол та капілярів за рахунок збільшення товщини їхніх стінок і зменшення площі просвіту цих судин. Площа просвіту артеріол є в 1,79 раза, а площа просвіту капілярів в 1,4 раза меншою

Рисунок 2

Ультраструктурні зміни артеріоли міокарда щура через 56 діб експериментального цукрового діабету. Електронна мікрофотографія. Зб.: 4800. Позначення: 1 — ядро міоцита, 2 — еритроцитарний сладж, 3 — ядро ендотеліоцита, 4 — ознаки мікроклазматозу, 5 — тромбоцит



Таблиця 2

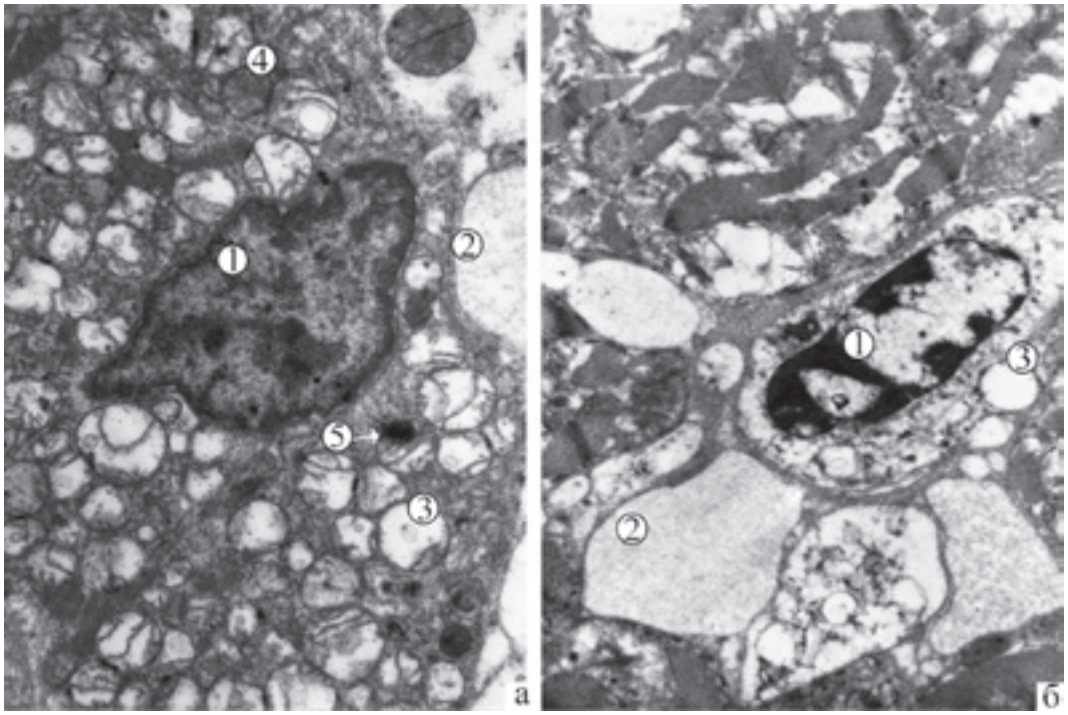
Морфометричні показники кардіоміоцитів щурів через 56 діб розвитку експериментального цукрового діабету (M+m)

Показник	Група тварин	Ділянка міокарда	
		ПШ	ЛШ
$S_{кмц}$, мкм^2	ЦД	231,90±8,70*	320,49±9,8*
	Контроль	264,66±7,31	346,14±9,18
$S_{ядра}$, мкм^2	ЦД	16,93±0,53*	19,57±0,64
	Контроль	17,34±0,59	19,66±1,74
ЯЦС	ЦД	0,08±0,004*	0,07±0,003*
	Контроль	0,07±0,004	0,06±0,005

*Примітка: вірогідна різниця з контролем *p<0,05, **p<0,01.*

Рисунок 3

Вакуольна (а), балонна дистрофії та коліквaційний некроз (б) кардіоміоцитів щура через 56 діб експериментального цукрового діабету. Електронні мікрофотографії. Зб.: а) 8000, б) 6400. Позначення: 1 — ядро, 2 — балон, 3 — вакуоля, 4 — мітохондрія, 5 — лізосома



від таких показників контрольної групи тварин. Площа стінки артеріол в 1,65 раза вища, а площа стінки капілярів зростає в 1,69 раза порівняно з контролем.

Виявлені зміни судин ГМЦР є морфологічним маркером несприятливого прогнозу щодо завершення структурних перетворень у міокарді при експериментальному ЦД.

За даними наших морфометричних досліджень, у віддалені терміни розвитку ЕСЦД (через 56 діб експерименту) площа КМЦ була на 7,9-13,6% меншою, ніж у контрольній групі тварин. Доведено, що такі зміни є наслідком прогресування інсулінової недостатності, яка спричиняє зниження білкового синтезу, провокує деградацію внутрішньоклітинних органел, сприяє посиленій лізосомальній активності, що призводить до зменшення кількості актину і, як наслідок, веде до клітинного ремоделювання й зменшення діаметра КМЦ.

Висновки

На 56-ту добу перебігу ескспериментального стрептозотоцинового ЦД спостерігалися виражені ознаки діабетичної мікроангіопатії у вигляді потовщення та розволокнення базальної мембрани, накопичення формених компонентів крові в просвіті судин, спазму артеріальних і розширення венозних відділів кровоносного русла серця, розширення інтерстиційних проміжків, набряку й деструкції ендотеліоцитів. Перелічені фактори призводять до зміни структур кардіоміоцитів та прогресування гіпоксичного стану, а отже, до поглиблення ознак діабетичної кардіоміопатії, яка в кардіоміоцитах морфологічно проявляється зменшенням їхньої площі, деструктивними змінами мітохондрій, розволокненням і вогнищевим лізисом міофібрил, підсарколемним набряком.

Список використаної літератури

1. *Remedio R.N., Castellar A., Barbosa R.A. Morphology and protein content of hepatocytes in type I diabetic rats submitted to physical exercises // Micron. — 2011. — Vol. 42 (5). — P. 484-491.*
2. *Trachanas K., Sideris S., Aggeli C., Poulidakis E., Gatzoulis K. et al. Diabetic Cardiomyopathy: From Pathophysiology to Treatment // Hellenic J. Cardiol. — 2014. — Vol. 55. — P. 411-421.*
3. *Капустинська О.С. Фактори ризику розвитку ішемічної хвороби серця та діабетичної кардіоміопатії у хворих на цукровий діабет 2-го типу // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. — 2014. — № 2. — С. 107.*
4. *Хара М.Р., Головач Н.А., Орел Ю.М. Морфометричні критерії пошкодження міокарда щурів різної статі в умовах стрептозотоцинового цукрового діабету на тлі різної активності системи оксиду азоту // Вісник морфології. — 2014. — Т. 20 (2). — Р. 324-327.*
5. *Цитовський М.Н. Статистичний, клінічний та морфологічний аспекти впливу цукрового діабету на стан серцево-судинної системи // Науковий вісник Ужгородського університету, серія «Медицина». — 2017. — Т. 1 (55). — С. 168-177.*
6. *Aneja A., Tang W.H.W., Bansilal S., Garsia M.J., Farkouh M.E. Diabetic Cardiomyopathy: Insights into Pathogenesis, Diagnostic Challenges, and Therapeutic Options // The American Journal of Medicine. — 2008. — Vol. 121. — P. 748-757.*
7. *Bartnik M., Malmberg K., Norhammar A. Newly detected abnormal glucose tolerance important predictor of long term outcome after an acute myocardial infarction // Eur. Heart J. — 2004. — Vol. 25. — P. 1880-1890.*
8. *Peterson L., Herrero P., McGill J., Schechtmann K.B., Kisrieva-Ware Z. Fatty acids and insulin modulate myocardial substrate metabolism in humans with type 1 diabetes // Diabetes. — 2008. — Vol. 57. — P. 32-36.*
9. *Phielox E., Mensink M. Type 2 diabetes mellitus and skeletal muscle metabolic function // Physiol. Behav. — 2008. — Vol. 94 (2). — P. 252-258.*
10. *Галенова Т.І., Ракша Н.Г., Остапченко Л.І. Функціонування деяких ключових ферментів вуглеводного обміну у щурів за умов експериментального ЦД 2 типу // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. — 2011. — № 2. — С. 13-21.*
11. *Жураківська О.Я., Міськів В.А., Ткачук Ю.Л., Дутчак У.М., Гречин А.Б., Клипич Я.І. Морфофункціональні зміни гіпоталамо-гіпофізарнонаднирникової системи при експериментальному цукровому діабеті // Conference Proceedings. Innivative technology in medicine: experience of Poland and Ukraine. — 2017; April 28-29; Lublin. Lublin; 2017. — С. 117-121.*
12. *Ткачук Ю.Л. Реакція гіпофізарно-наднирникової системи у ранні терміни розвитку експериментального цукрового діабету // Світ медицини та біології. — 2015. — № 1. — С. 159-162.*
13. *Кущ О.О., Матусяк Б.М., Федоренко В.П. Цукровий діабет. Визначення, термінологія, класифікація, патогенез ускладнень (частина І) // Вісник Вищої медичної освіти. — 2009. — № 3. — С. 39-51.*
14. *Kunz J. Update on diabetic macroangiopathy // Pathologe. — 2012. — Vol. 33 (3). — P. 192-204.*
15. *Leeper B. Diabet and cardiovascular disease // Crit. Care nurse north Amer. — 2011. — Vol. 23 (4). — P. 677-685.*
16. *Ефимов А., Зуева Н., Скробонская Н. Диабетические ангиопатии: этиология и патогенез // Ліки. — 2004. — № 11. — С. 36-38.*
17. *Левицький В.А., Жураківська О.Я., Міськів В.А., Заяць Л.М., Петрів Р.Б., Якимів Ю.М., Кіщук Б.М., Гнатюк Р.З., винахідники; Левицький В.А., Жураківська О.Я., Міськів В.А., Заяць Л.М., Петрів Р.Б., Якимів Ю.М., Кіщук Б.М., Гнатюк Р.З., патентовласники. Спосіб моделювання цукрового діабету 1-го типу у тварин різного віку. Патент України № 62966. 2011 вер. 20.*

КЛІНІЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ОРТОПЕДИЧНОГО ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ПАТОЛОГІЧНОЮ СТЕРТІСТЮ ТВЕРДИХ ТКАНИН ЗУБІВ, ПОЄДНАНОЮ З ДЕФЕКТАМИ ЗУБНИХ РЯДІВ ТА ЗУБОЩЕЛЕПНИМИ ДЕФОРМАЦІЯМИ, ЗА ЗАПРОПОНОВАНОЮ МЕТОДИКОЮ

З.Р. Ожоган, С.В. Петришин, Л.В. Мізюк, А.В. Ковалюк

Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ

Резюме. **Мета дослідження** — підвищити ефективність ортопедичного лікування пацієнтів із поєднанням патологічної стертості твердих тканин зубів із дефектами зубних рядів, зубощелепними деформаціями шляхом відновлення заниженої висоти прикусу за запропонованою методикою до оптимальних параметрів.

Матеріали та методи. У статті наведено результати клінічного обстеження та лікування згідно із запропонованою методикою 35 пацієнтів різних вікових категорій (від 30 до 59 років) із генералізованою формою патологічної стертості зубів, поєднаної з дефектами зубних рядів та зубощелепними деформаціями.

Результати. У пацієнтів дослідної групи об'єктивне дослідження після підготовки запропонованим методом зафіксувало відновлення оклюзійної висоти та висоти нижньої третини обличчя, відновлення оклюзійних співвідношень щелеп та усунення симптомів м'язової дисфункції й усунення характерних симптомів дисфункціонального синдрому. При застосуванні артикуляційної системи Cadiax Compact була достовірно зафіксована нормалізація даних траєкторій руху суглобів, а саме показники протрузії становили 7,24±0,21 мм справа і 7,53±0,23 мм зліва; медіотрузії вправо — 6,85±0,24 мм і вліво — 7,04±0,2 мм, а також при вертикальних рухах — 8,01±0,2 мм справа і 8,05±0,19 мм зліва.

Висновки. Отримані показники вказують на відновлення функції скронево-нижньощелепних суглобів (СНЩС) у хворих із заниженою висотою прикусу внаслідок патологічної стертості при її піднятті за запропонованою методикою до оптимальних параметрів.

Ключові слова: патологічна стертість зубів, артикуляційна система Cadiax Compact, дисфункція скронево-нижньощелепних суглобів, дефекти зубних рядів, кондилографія, шина-каппа.

УДК: 616.314-77+616.314
DOI: 10.31793/2709-7404.2021.2-1.17

© З.Р. Ожоган, С.В. Петришин, Л.В. Мізюк, А.В. Ковалюк

Надійшла до редакції 03.03.2021

Адреса для листування (Correspondence): Івано-Франківський національний медичний університет, вул. Галицька, 2, м. Івано-Франківськ, 76018, Україна. E-mail: zdovado@ukr.net

Clinical reasoning of orthopaedic treatment improved diagnostic method of patients with pathological tooth wear, co-existent denture defects and dentition deformations

Z.R. Ozhogan, S.V. Petryshyn, L.V. Miziuk, A.V. Kovaliuk
Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk

Abstract. **Aim:** to increase the efficiency of orthopaedic treatment of patients with pathological dental abrasion, co-existent denture defects and dentition deformations by restoring the reduced bite height according to the proposed method to the optimal parameters.
Materials and methods. The results of clinical examination and treatment according to the proposed method of 35 patients of different ages (from 30 to 59 years) with a generalized form of pathological abrasion of the teeth, combined with defects of the dentition and dental deformations are given in the article.
Results. In patients of the research group an objective study after the proposed method prepairing recorded the restoration of occlusal height and height of the lower third of the face, restoration of occlusal ratios of the jaws and the elimination of symptoms of muscle dysfunction. After using Cadiax Compact diagnostic system was reliably fixed normalization of data of joints movement trajectories, namely protrusive movements data — 7.24±0.21 mm to the right and 7.53±0.23 mm to the left; right mediotrusion data — 6.85±0.24 mm, left mediotrusion data — 7.04±0.2 mm, vertical movements data — 8.01±0.2 mm to the right and 8.05±0.19 mm to the left.
Conclusions. The obtained data indicate the restoration of TMJ function in patients with low occlusion height due to pathological abrasion as the result of it raising according to the proposed method to the optimal parameters.

Keywords: dentition defects, pathological tooth wear, dentoalveolar deformations, Cadiax Compact, temporomandibular joint, condylography.

Постановка проблеми й аналіз останніх досліджень. Стертість твердих тканин зубів є компенсовано-пристосувальною реакцією зубощелепної системи на функціональні зміни, які відбуваються в пародонті, жувальних м'язах, елементах скронево-нижньощелепного суглоба. Проте залежно від ступеня вираженості цього процесу розрізняють фізіологічну та патологічну стертість твердих тканин зубів. Патологічна стертість твердих тканин зубів — це процес, що порівняно швидко перебігає, який не відповідає віку хворого і супроводжується патологічними змінами у всіх ділянках зубощелепної системи [1, 3]. За результатами проведеного нами обстеження 230 хворих встановлено, що поширеність патологічної стертості твердих тканин зубів становить 58,6% із переважанням генералізованого характеру ураження у 81,5% і зростанням частоти патологічної стертості зубів у віці 50-59 років серед населення Івано-Франківської області [9]. Кількість пацієнтів із цією патологією залежить від умов проживання, віку, наявності супутньої патології, спадкової схильності [7]. Найбільш типовими ознаками патологічної стертості твердих тканин зубів є порушення їх анатомічної форми, гіперестезія уражених зубів, що утруднює прийом їжі, пошкодження рельєфу оклюзійної поверхні зубів, унаслідок чого відбувається втрата вертикальної оклюзійної висоти, створюються умови для формування нестабільних контактів зубів — антагоністів, змінюється положення нижньої щелепи при змиканні, змінюються жувальна і фонетична функції [1]. Ці зміни значно ускладнюються при поєднанні патологічної стертості твердих тканин зубів із дефектами зубних рядів і зубощелепними деформаціями. Вчасно не заміщені дефекти зубних рядів ускладнюються зубощелепними деформаціями різного характеру, які проявляються зміщенням зубів у різних напрямках і порушенням конфігурації оклюзійних кривих. Симптомом вираженої деформації зубного ряду є блокування руху нижньої щелепи в сагітальному напрямку, що призводить до виникнення патологічних

змін у СНЩС [5]. У клінічній картині синдрому дисфункції можна виділити низку характерних симптомів: біль, хрускіт та клацання в суглобі, головний біль, стомлюваність жувальної мускулатури, біль у м'язах, зміщення нижньої щелепи вбік, зниження слуху, сухість у роті [8]. Типовим симптомом є біль у суглобі і жувальних м'язів унаслідок зниження міжальвеолярної висоти і дистального зміщення суглобової головки. Дистальне зміщення суглобової головки з часом призводить до парафункції жувальних м'язів компенсаторного походження і до формування так званого ковзного прикусу, при якому хворий намагається встановити нижню щелепу в правильне положення, але щелепа знову повертається у звичну оклюзію [4]. Тому нормалізація оклюзійних співвідношень щелеп є головним завданням ортопедичного лікування хворих із патологічною стертістю твердих тканин зубів, зубощелепними деформаціями та дефектами зубних рядів. Для досягнення цього результату можуть бути застосовані електронні методи кондилографічного дослідження та оклюзійні шини з метою підготовки хворих до ортопедичного лікування [10, 12]. Тимчасові конструкції протезів та оклюзійні шини забезпечують добрі оклюзійні співвідношення для функціонування жувальних м'язів унаслідок усунення звичного змикання нижньої щелепи [6, 11].

Отже, висока поширеність патологічної стертості твердих тканин зубів у дорослого населення зумовлена необхідністю розробки лікувальних заходів із застосуванням електронних методів кондилографічного дослідження та оклюзійних шин і є актуальною на підготовчому етапі до ортопедичного лікування.

Мета дослідження — підвищити ефективність ортопедичного лікування пацієнтів із поєднанням патологічної стертості твердих тканин зубів із дефектами зубних рядів, зубощелепними деформаціями шляхом відновлення заниженої висоти прикусу за запропонованою методикою до оптимальних параметрів.

Матеріали та методи

Для запланованого дослідження пацієнтів було розділено на такі групи: 1-ша група — 25 пацієнтів з інтактними зубними рядами; 2-га група — 30 хворих із генералізованою формою патологічної стертості зубів та збереженою безперервністю зубних рядів; 3-тя група — 35 хворих із генералізованою формою патологічної стертості зубів, поєднаною з дефектами зубних рядів; 4-та група — 35 хворих віком від 30 до 59 років із генералізованою формою патологічної стертості зубів, поєднаною з дефектами зубних рядів та зубощелепними деформаціями. Саме хворим 4-ї групи були застосовані лікувальні заходи з метою підготовки до лікування та було проведено ортопедичне лікування з приводу поєднаної патології.

Клінічна оцінка проводилася на підставі збору скарг, анамнезу життя та захворювання, даних об'єктивного огляду. Хворі 4-ї групи із генералізованою формою патологічної стертості зубів, поєднаною з дефектами зубних рядів та зубощелепними деформаціями, скаржились на естетичні негаразди внаслідок стертості зубів і зміни їх кольору, порушення жування, дискомфорт при змиканні зубів, надмірну чутливість зубів, неприємні відчуття і біль у жувальних м'язах та скронево-нижньощелепних суглобах. При обстеженні хворих із генералізованою формою патологічної стертості зубів I ступеня (до 1/3 довжини коронок) зниження міжальвеолярної висоти було виражено незначно, а лицеві ознаки малопомітні або відсутні. У хворих із генералізованою формою патологічної стертості зубів II ступеня (від 1/3 до 2/3 довжини коронок) та III ступеня (від 2/3 довжини коронок до ясен) спостерігалось значне зниження міжальвеолярної висоти, зменшення висоти нижньої третини обличчя, вкорочення верхньої губи, вираженість носогубних та підборідних складок, опущення кутів рота. При огляді порожнини рота була значно змінена форма коронок, на усіх зубах спостерігались фасетки стертості, залежно від виду прикусу переважав процес стертості або у вертикальному, або горизонтальному напрямку, дефекти зубних рядів, зубощелепні деформації різного характеру, які проявлялись зміщенням зубів у різних напрямках і порушенням конфігурації оклюзійних кривих. Застосування методу кондилографічного дослідження за допомогою артикуляційної системи Cadiax Compact передбачало провести аналіз зміщення шарнірної осі суглобових головок СНЩС у трьох площинах із застосуванням артикуляційної системи Cadiax Compact у групах, які були відібрані для запланованого дослідження, та отримати розрахунок параметрів, які необхідні для індивідуального налаштування артикулятора для хворих 4-ї групи. Необхідно відзначити, що зміна біомеханічних параметрів рухів нижньої щелепи у хворих із

патологічною стертістю зубів є одним із перших діагностичних проявів порушень функції скронево-нижньощелепного суглоба. Для підвищення якості ортопедичного лікування пацієнтів із поєднанням патологічної стертісті зубів із дефектами зубних рядів та зубощелепними деформаціями, із зниженням висоти прикусу нами була запропонована методика лікування, яка включає підготовку зубощелепної системи хворого до протезування й проведення адаптації скронево-нижньощелепних суглобів і жувальних м'язів у декілька етапів із використанням набору шин-капп, які розраховували індивідуально для кожного пацієнта залежно від ступеня важкості патологічної стертості зубів, із наступною послідовною їх заміною на верхній і/або нижній щелепах у терміни 1 місяць, 3 місяці та 6 місяців відповідно з поступовим підняттям висоти прикусу до повного її відновлення.

Результати та їх обговорення

При проведенні дослідження рухів умовної шарнірної осі суглобових головок скронево-нижньощелепних суглобів у пацієнтів 2-ї групи з генералізованою формою патологічної стертості зубів, збереженою безперервністю зубних рядів та 3-ї групи із генералізованою формою патологічної стертості зубів, поєднаною з дефектами зубних рядів, було виявлено несинхронні зміщення суглобових головок при протрузійних рухах, траєкторії яких не збігалися, траєкторії зміщення суглобових головок при відкриванні рота були несиметричними, медіотрузійні зміщення суглобових головок справа та зліва були несиметричними. У хворих 4-ї групи із генералізованою формою патологічної стертості зубів, поєднаною з дефектами зубних рядів та зубощелепними деформаціями, виявлено несинхронні, несиметричні зміщення суглобових головок при рухах нижньої щелепи: при протрузії встановлено, що довжина їх не збігалася і становила 6,06±0,23 мм справа і 5,81±0,18 мм зліва. При відкриванні рота лінії руху суглобових головок не збігалися, були несиметричними та мали різну довжину — 7,83±0,19 мм справа і 7,64±0,22 мм зліва. Медіотрузійні зміщення суглобових головок зліва та справа були несиметричними, мали петлясту форму або стрибкоподібну траєкторію. Довжина їх становила справа — 5,68±0,2 мм і зліва — 5,93±0,24 мм. Отримані результати вказують на наявність функціональних розладів скронево-нижньощелепних суглобів і дисфункції жувальних м'язів при патологічній стертості зубів, поєднаній із дефектами зубних рядів та зубощелепними деформаціями.

Після лікування, яке проведено в 2-й і 3-й групі за загальноприйнятою методикою (підняття висоти прикусу проводили одномоментно) та через 1, 3 та 6 місяців, показники достовірно знизилися, але були нижчими від показників норми. Для нормалізації оклюзійних співвідношень у хворих 4-ї групи (дослідної) із генералізованою формою патологічної стертості зубів, поєднаною з дефектами зубних рядів та зубощелепними деформаціями, поетапне підняття прикусу проводили із застосуванням набору шин-капп у терміни 14 днів, 1 місяць та 3 місяці від 1,0 до 5,0 мм до повного відновлення оклюзійної висоти. Саме послідовне застосування набору шин-капп дозволяє попередити подальшу стертість зубів, не створює вплив на пародонт зубів, такі набори є естетичними та не порушують вимову звуків. Матеріал, з якого виготовлений набір шин-капп, забезпечує кращу фіксацію та роз'єднання прикусу на оптимальну товщину протягом усього зубного ряду, що дає можливість нижній щелепі зайняти положення, при якому відновлюється стан функціональної рівноваги всієї зубощелепної системи.

Проаналізувавши отримані результати проведених нами досліджень, слід відзначити, що в пацієнтів 4-ї групи показники кондилографічного дослідження після проведеного лікування достовірно різнилися від показників до лікування та становили: при протрузії — 10,74±0,16 мм справа і 9,33±0,17 мм зліва, при вертикальних рухах — 11,48±0,23 мм справа і 10,84±0,13 мм зліва, при трансверзальних рухах — 10,04±0,17 мм справа і 10,28±0,17 мм зліва, що вказує на відновлення функції СНЩС.

При проведенні обстеження хворих була відновлена оклюзійна висота та висота нижньої третини обличчя, оклюзійні співвідношення щелеп, усунені характерні симптоми дисфункціонального синдрому: біль, хрускіт та клацання в суглобі, головний біль, стомлюваність жувальної мускулатури, біль у м'язах, зміщення нижньої щелепи вбік, зниження слуху, сухість у роті.

На етапі раціонального протезування, окрім необхідності зафіксувати отриману висоту прикусу, були враховані естетичні вимоги до конструкції та застосовані металокерамічні, бюгельні або часткові знімні пластинкові протези залежно від дефекту зубних рядів.

Висновки

На підставі наведеного вище можна зробити такі висновки:

1. За результатами проведеного обстеження встановлено, що застосування в клініці запропонованого методу ортопедичного лікування з метою підготовки хворих із поєднанням патологічної стертості зубів із дефектами зубних рядів, зубощелепними деформаціями до протезування шляхом поступової нормалізації висоти прикусу із застосуванням оклюзійних капп має переваги над загальноприйнятими методами лікування. Запропонована методика для виготовлення набору шин-капп забезпечує кращу фіксацію та підняття прикусу на оптимальну товщину всього зубного ряду, що дає можливість нижній щелепі зайняти положення, при якому відновлюється стан функціональної рівноваги всієї зубощелепної системи, та попередити значні розлади в зубощелепній системі.
2. При застосуванні артикуляційної системи Cadiax Compact нами встановлені основні параметри, які свідчать про функціональні зміни з боку СНЩС у хворих 4-ї групи (дослідної) із генералізованою формою патологічної стертості зубів, поєднаною з дефектами зубних рядів та зубощелепними деформаціями.
3. За результатами проведеного клінічного і кондилографічного обстеження встановлено, що для нормалізації оклюзійних співвідношень у хворих 4-ї групи (дослідної) із генералізованою формою патологічної стертості зубів, поєднаною з дефектами зубних рядів та зубощелепними деформаціями, поетапне підняття висоти прикусу із застосуванням набору шин-капп від 1,0 до 5,0 мм до повного відновлення оклюзійної висоти сприяє достовірному покращенню біомеханічних параметрів рухів нижньої щелепи у вертикальній, сагітальній і трансверзальній площині.

Список використаної літератури

1. *Баля Г.Н. Степень нарушения в жевательном аппарате при генерализованных формах патологического стирания зубов, осложненных дефектами зубных рядов // Український стоматологічний альманах. — 2006. — Т. 1 (1). — С. 11-14.*
2. *Біда В.І. Патологічне стирання твердих тканин зубів та основні принципи його лікування. — К: ВАТ Видавництво «Київська правда», 2002. — С. 96.*
3. *Бушан М.Г. Патологическая стираемость зубов и ее осложнения. — Кишинев, 1979. — С. 184.*
4. *Дворник В.М. Функціональна характеристика жувального апарату хворих із частковою втратою зубів, ускладненою зниженням прикусу // Український стоматологічний альманах. — 2008. — № 6. — С. 29-32.*
5. *Дмитренко І.А. Поєднання дефектів зубних рядів із зубощелепними деформаціями і захворюваннями скронево-нижньощелепного суглоба // Український стоматологічний альманах. — 2015. — № 2. — С. 52-54.*
6. *Жегулович З.Э. Порівняльний аналіз ефективності використання деяких видів оклюзійних шин при лікуванні оклюзійних порушень // Современная стоматологія. — 2013. — № 3. — С. 137-142.*
7. *Каламкаров Х.А. Ортопедическое лечение патологической стираемости твердых тканей зубов. — М: Медицинское информационное агентство. — 2004. — С. 176.*
8. *Макєєв В.Ф. Обґрунтування використання алгоритмів діагностики скронево-нижньощелепних розладів // Український стоматологічний альманах. — 2016. — Т. 3 (1). — С. 68-73.*
9. *Петришин С.В., Ожоган З.Р. Розповсюдженність і клінічні особливості патологічної стертості твердих тканин зубів із дефектами зубних рядів, захворюваннями тканин пародонта та зубощелепними деформаціями // Галицький лікарський вісник. — 2015. — Т. 22 (1). — С. 67-69.*
10. *Петришин С.В., Ожоган З.Р. Застосування сучасних методик діагностики патологічної стертості твердих тканин зубів, поєднаної з дефектами зубних рядів, захворюваннями тканин пародонта та зубощелепними деформаціями // Галицький лікарський вісник. — 2016. — Т. 22 (2). — С. 78-80.*
11. *Ткаченко І.М. Використання знімної шини-капи для ортопедичного лікування підвищеної стертості зубів, ускладненої явищами бруксизму // Буковинський медичний вісник. — 2013. — Т. 17 (1). — С. 129-132.*
12. *Ferrari U., Nannini C. Применения электронных методов регистрации движений височно-нижнечелюстного сустава на примере системы CADIAX Compact // Новое в стоматологии. — 2004. — № 6. — С. 16-27.*

БІОХІМІЧНІ МАРКЕРИ КІСТКОВОГО РЕМОДЕЛЮВАННЯ В ПРОГНОЗУВАННІ РЕЗУЛЬТАТІВ ДЕНТАЛЬНОЇ ІМПЛАНТАЦІЇ

Г.Б. Проць

Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ

Резюме. Подано результати дослідження маркерів кісткового ремоделювання у 240 хворих, яким проводилась дентальна імплантація, і відображено їх роль у прогнозуванні результатів цього лікування. Виявлено, що 46,6% хворим дентальна імплантація проводилась на тлі низької мінеральної щільності кісткової тканини. Доведено, що показники біохімічних маркерів більш динамічно відображають зміни метаболізму кісткової тканини порівняно з денситометрією і дають можливість прогнозувати результати дентальної імплантації. Встановлено, що ризик періімплантитів спостерігається у хворих із низькою щільністю кісткової тканини і підтверджується розбалансуванням процесів ремоделювання (у хворих з остеопорозом маркер резорбції кісткової тканини значно і достовірно збільшується (15,48±1,23 н/моль) на тлі незначного зменшення вмісту маркера формування кісткової тканини (18,32±2,08 нг/мл)), що, у свою чергу, призводить до дезінтеграції імплантатів у 9,28% хворих цієї групи. У таких пацієнтів доцільне призначення остеотропних препаратів із метою профілактики остеодеструктивних процесів коміркової кістки і для зменшення та попередження ускладнень, які виникають у процесі оперативного втручання та подальшого лікування.

Ключові слова: маркери кісткового ремоделювання, остеоденситометрія, структурно-функціональний стан кісткової тканини, кістковий метаболізм, остеотропна терапія, дентальна імплантація.

The impact of biological markers of bone remodeling in prognostication of the results of dental implantation

G.B. Prots
Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk

Abstract. The results of exploration of the effect of bone remodeling in biological indicators 240 patients, who underwent the dental implantation, reflect their impact in the prognostication the results of this treatment. It is discovered, that 46.6% of patients, had underdone the dental implantation on the background of low level of mineral density. It is proved, that the indicators of biological markers reflect more dynamically the metabolic changes in the bone tissue in

УДК: 616.31-07+611.018.4+616-089.843
DOI: 10.31793/2709-7404.2021.2-1.22

© Г.Б. Проць

Надійшла до редакції 03.03.2021

Адреса для листування (Correspondence): Івано-Франківський національний медичний університет, вул. Галицька, 2, м. Івано-Франківськ, 76018, Україна. E-mail: zdovado@ukr.net

comparison with densitometry, and give the prossibility to prognose the results of dental implantation. It is also set, that the great risk of periimplantitis is noticed in the patients with low level of mineral density, and it also proves the fact of unbalance of the remodeling process. The marker of the resorbtion reliably increases (15.48±1.23 n/mol) with minor decrease of the content of the marker forming of the bone tissue in the patients with osteoporosis. This in turn, leads to the disintegration of the implants in 9.28% patients in this group. In such cases it is appropriate subscription osteotropic drugs with the aim to prevent osteo-destructive processes of the alveolar bone and to decrease and prevent complication while surgery and the following treatment.

Keywords: marks of osseous remodeling, osseus densitometry, structural-functional state of bone tissue, bone metabolism, osteotropic therapy, dental implantation.

Постановка проблеми та аналіз останніх досліджень. Дентальна імплантація є сучасним, прогресивним і достатньо ефективним напрямом у відновленні функціональної повноцінності зубощелепної системи, який спрямований на відновлення дефектів зубного ряду, нормалізацію процесів жування і на досягнення високого естетичного ефекту [1, 2].

Завдяки впровадженню в клінічну практику імплантації розширились умови для незнімного ортопедичного лікування. Відомо, що незнімні мостоподібні протези порівняно з іншими видами ортопедичного лікування забезпечують більш повноцінне відновлення жувальної ефективності зубощелепної системи, швидку адаптацію до них, високу естетику. З допомогою дентальних імплантатів підвищується й ефективність знімних ортопедичних конструкцій у випадку їх незадовільної фіксації, особливо при повній адентії [1, 3].

Однак на сьогодні завдання дентальної імплантології зводиться не тільки до того, щоб розширити показання до застосування дентальних імплантів, збільшити сферу їх використання для відновлення дефектів зубних рядів, але й зменшити та попередити ускладнення, які виникають у процесі оперативного втручання і подальшого лікування, та збільшити терміни функціювання імплантатів [4-7].

Клінічний досвід показує, що однією із причин виникнення адентій, із приводу чого здійснюється дентальна імплантація, є генералізований пародонтит — запально-деструктивне захворювання тканин пародонта, яке характеризується запаленням ясен, утворенням пародонтальних кишень і прогресуючою деструкцією коміркового відростку [8, 9].

Деструктивні процеси в тканинах пародонта, обмінні процеси в кістковій тканині коміркового відростка тісно пов'язані зі структурно-функціональним станом кісткової системи організму, з активністю метаболічних процесів та інтенсивністю ремоделювання кісток скелета [10, 11].

Оцінку структурно-функціонального стану кісткової тканини проводять за допомогою маркерів метаболізму кісткової тканини, які відображають інтенсивність резорбції і кісткоутворення [12-14].

Основною ланкою в розвитку деструктивних змін кісткової тканини в більшості випадків є підвищення резорбції кісткових структур, або зниження кісткоутворення, або різні патологічні прояви в ремоделюванні кісткової тканини [13, 15].

Однак в імплантології для визначення показань і протипоказань, для зменшення й попередження ускладнень стан процесів ремоделювання кісткової тканини не враховувався.

Тому комплексне вивчення маркерів активності резорбції і процесів кісткоутворення дозволить розкрити особливості мінеральної щільності коміркових кісткових тканин і дасть можливість прогнозувати результати імплантації та забезпечити довготривалу стабілізацію імплантатів шляхом диференційованого призначення остеотропних препаратів.

Мета роботи — оцінити роль показників маркерів резорбції і кісткоутворення в прогнозуванні результатів дентальної імплантації.

Матеріали та методи

Нами проведено обстеження 240 хворих із частковою адентією верхньої і нижньої щелеп, яким у подальшому було проведено дентальну імплантацію. Дослідження проводилося на базі стоматологічного відділення ОКЛ м. Івано-Франківська з 2015 по 2020 рік.

Встановлено 503 імплантати із титану типу Entegra (Innova, Канада), Alpha-Bio, MIS (Ізраїль), Straumann (Швейцарія), із них 338 імплантатів — при проведенні одномоментної ДІ і 265 — при проведенні двоетапної.

До операції і в процесі лікування нами проводилися клінічні, рентгенологічні, денситометричні і біохімічні дослідження. Усім хворим виготовляли діагностичні моделі.

Під час клінічного обстеження вивчали стан кісткової тканини навколо імплантів, візуально і пальпаторно оцінювали щільність покриву імплантатів, наявність чи відсутність запальних змін, вивчали стан слизових оболонок порожнини рота, тканин пародонта з визначенням індексів Мюлемана, Гріна-Вермільйона, Рамфйорда, проби Шіллера – Писарєва, стежили за перебігом ранового процесу, наявністю гіперемії, набряку, больового компонента, характеру контакту країв ран, за стабілізацією імплантату в кістковій тканині.

Усім хворим було проведено рентгенологічне обстеження, яке включало ортопантомографію, комп'ютерну томографію, прицільну рентгенографію.

Функціонально стан кісткової тканини оцінювали методом двофотонної рентгенівської абсорбціометрії на денситометрі Chelenger (ДМС — Франція). Методика базується на принципі порівняння даних про мінеральну щільність кісткової тканини даного пацієнта з побудованою моделлю, станом мінеральної щільності кісткової тканини в окремій етнічній популяції з урахуванням показників статі, віку та ваги (у жінок наявність менструального циклу). Ця програма дає можливість розрахувати співвідношення показників пацієнта та нормативної бази у відсотках або у відносних одиницях (Т-критерій). За рекомендаціями ВООЗ, зменшення щільності за Т-критерієм більш ніж на –2,5 SD (стандартна девіація) при порівнянні з піком кісткової маси свідчить про остеопороз. Зменшення щільності від 1 SD до –2,5 SD розглядається як доказ остеопенії. Показники щільності, вищі за 1 SD, трактуються як критерії нормального стану кісткової тканини [12, 13].

Оцінку структурно-функціонального стану кісткової тканини проводили ще й за допомогою маркерів метаболізму кісткової тканини, які реагують швидше порівняно з денситометрією [13].

Одним із маркерів кісткового формування є остеокальцин, найпоширеніший білок кістки, який синтезується остеобластами й одонтобластами і є найбільш специфічним маркером остеобластичної активності. Рівень циркуляції остеокальцину відображає швидкість утворення кістки. Для кількісного визначення остеокальцину в сироватці крові застосовувався імуноферментний тест Nordic Bioscience Diagnostics A/S N-MID Osteocalcin ELISA (Данія), референтні показники для якого становили в чоловіків 9,6-40,8 нг/мл, для жінок у пременопаузі — 8,4-33,9 нг/мл, для жінок у постменопаузі — 9,5-48,3 нг/мл.

Дезоксипіридинолін вивільняється із кісткового матеріалу при резорбції його остеокластами і є високочутливим та специфічним маркером резорбції. Надмірно високий рівень дезоксипіридиноліну в сечі вказує на підвищену резорбцію кісткової тканини [13]. Рівень дезоксипіридиноліну в сечі визначали імуноферментним методом із застосуванням набору DPD EIA KIT (США), референтні показники становили для жінок (25-44 роки) — 3,0-7,4 н/моль, для чоловіків (25-55 років) — 2,3-5,4 н/моль.

Результати та їх обговорення

Хворі, яким проводилась дентальна імплантація, за даними ультразвукової денситометрії були поділені на групи: I група — 128 (53,4%) хворих — мінеральна щільність кісткової тканини в межах норми, II група — 98 (40,8%) хворих — мінеральна щільність кісткової тканини відповідає остеопенії, III група — 14 (5,8%) хворих — мінеральна щільність кісткової тканини відповідає остеопорозу. Таким чином, 46,6% хворим дентальна імплантація проводилась на тлі низької щільності кісткової тканини, а 53,4% — на тлі нормальних показників щільності кісткової тканини.

При вивченні метаболізму кісткової тканини відзначено, що в 128 (53,4%) хворих із нормальною МЩКТ виявлено нормальні показники остеокальцину, які свідчили про високі темпи кісткоутворення — (22,86±2,24) нг/мл та незначне підвищення показника маркера резорбції, що зумовлюють невисокі темпи розсмоктування кісткової тканини — (8,56±1,3) н/моль. Цим хворим не призначались остеотропні препарати.

У 98 (40,8%) хворих, МЩКТ яких відповідала остеопенії, відмічали незначно знижені показники кісткоутворення — (20,34±1,23) нг/мл та підвищені показники розсмоктування кістки — (12,86±1,34) н/моль, що слугувало показанням до призначення антирезорбенту — Кальцій D_3 Нікомед по 1 таблетці 2 рази на добу протягом 3 місяців.

Таблиця

Аналіз основних показників метаболізму кісткової тканини у хворих, яким проводилась дентальна імплантація

Групи хворих **Показники метаболізму**	**І група** **Мінеральна щільність кісткової тканини в межах норми (n=128)**	**ІІ група** **Мінеральна щільність кісткової тканини відповідає остеопенії (n=98)**	**ІІІ група** **Мінеральна щільність кісткової тканини відповідає остеопорозу (n=14)**
Остеокальцин, нг/мл	22,86±2,24	20,34±1,23	18,32±2,08
Дезоксипіридинолін, н/моль	8,56±1,13	12,86±1,34	15,48±1,23

У 14 (5,8%) хворих, МЩКТ яких відповідала остеопорозу, спостерігалося пригнічення процесів кісткоутворення — (18,32±2,08) нг/мл та збільшення показників резорбції — (15,48±1,23) н/моль. Цим хворим призначали препарати, що стимулюють кісткоутворення та зменшують розсмоктування кістки, — Остеогенон по 1 таблетці 2 рази на добу протягом 3 місяців.

При клінічному обстеженні пацієнтів стан пародонта характеризувався незадовільною гігієною порожнини рота, про що свідчить значна кількість м'яких і твердих зубних відкладень, набряком і гіперемією, кровоточивістю ясен, рухомістю зубів, наявністю пародонтальних кишень різної глибини, появою передчасних оклюзійних контактів.

Клініко-рентгенологічне обстеження хворим проводилося до операції, через 6 місяців, 1, 3, 5 років. Через 1 місяць після операції в усіх пацієнтів І групи, у 96, 8% — ІІ групи, у 91,4% — ІІІ групи були відсутні скарги. При огляді навколо імплантатів слизова оболонка блідо-рожевого кольору. Рухомість імплантатів не спостерігалася, перкусія неболюча. В одного (16,6%) пацієнта ІІІ групи розвинувся періімплантит.

Через один рік у хворих І групи всі імплантати були збережені (100%), у хворих ІІ групи збереженість імплантатів становила 94,1%, у хворих ІІІ групи — 80%. Через 3 роки спостережень у хворих І групи наявність періімплантитів зареєстрована у 2,8%, у хворих ІІ групи — у 8,9%, ІІІ групи — у 24%. В одного хворого ІІІ групи спостерігалась рецесія ясен у ділянці імплантатів. Однак у 4 (11,4%) хворих ІІ групи, у 2 (33,3%) хворих ІІІ групи спостерігалася відсутність стабілізації імплантатів (ознаки дезінтеграції), що було показанням до вилучення імплантатів.

Однією з основних причин дезінтеграції і видалення імплантатів була активна резорбція кісткової тканини. Зниження висоти коміркової кістки на п'ятий рік у хворих ІІІ групи досягло в середньому 3,2±0,2 мм, ІІ групи — 2,4 ±0,3 мм. Водночас резорбтивний процес навколо імплантатів у хворих І групи призвів до втрати кісткової тканини в середньому тільки на 0,8±0,3 мм. Згідно з проведеними нами дослідженнями розвиток ускладнень (виникнення періімплантитів і дезінтеграція імплантатів) пов'язано з активністю резорбтивного процесу і порушенням процесів кісткоутворення.

При вивченні нами маркерів метаболізму встановлено, що у хворих І групи мінеральна щільність кісткової тканини в межах норми і спостерігається найменша кількість ускладнень (3,2%).

Отже, в осіб цієї групи утворення кісткової тканини в межах норми (не виявлено суттєвих коливань остеокальцину — 22, 86 ±2,24 нг/мл), водночас процеси розсмоктування кісткової тканини незначно збільшені (рівень дезоксипіридиноліну — 8,56±1,13 н/моль). Ці дані свідчать про порівняно високий рівень процесів ремоделювання кісткової тканини в пацієнтів І групи (табл.).

Таким чином, результати біохімічних досліджень показують, що хворі І групи не підлягають ризику остеопорозного процесу в комірковій кістці, що зумовило збереження високої щільності кісткової тканини в ділянках імплантації протягом 5 років.

У пацієнтів з остеопенією рівень остеокальцину становив 20,34±1,23 нг/моль, а показник дезоксипіридиноліну суттєво перевищував верхню межу референтних значень та становив 12,86±1,34 н/моль. Отримані результати свідчать про розбалансування процесів утворення кісткової тканини та її розсмоктування й суттєву перевагу останніх у хворих із зниженими показниками щільності кісткової тканини.

Згідно з нашим результатом саме у хворих ІІ групи на третій рік диспансерних спостережень найчастіше траплялися періімплантити і дезінтеграція імплантатів.

У хворих з остеопорозом (ІІІ група) спостерігається вірогідне пригнічення процесів кісткоутворення (18,32±2,08 нг/моль) та високі

темпи розсмоктування кісткової тканини (маркер резорбції кісткової тканини значно і достовірно збільшується — 15,48±1,23 н/моль), розбалансування процесів ремоделювання. Із цим, напевно, і пов'язана висока активність резорбтивного процесу навколо імплантатів у віддалені терміни спостереження (через 3 роки зменшується висота кісткової тканини на 2,3±0,2 мм, а через 5 років — на 3,4±0,2 мм). У свою чергу, втрата кістки призводить до дезінтеграції імплантатів у 9,28%.

З урахуванням результатів дослідження маркерів резорбції й формування кісткової тканини хворим призначали кістковоутворювальні середники, дія яких спрямована на відновлення втраченої кісткової маси, і кісткові антирезорбенти, які здатні сповільнити її втрату.

Висновки

1. Результати наших досліджень свідчать, що 46,6% хворим дентальна імплантація проводилась на тлі низької щільності кісткової тканини, а 53,4% — на тлі нормальних показників щільності кісткової тканини.
2. Показники біохімічних маркерів більш динамічно відображають зміни метаболізму кісткової тканини порівняно з денситометрією і відіграють важливу роль у прогнозуванні результатів дентальної імплантації.
3. Великий ризик періімплантитів і дезінтеграції імплантатів спостерігається у хворих із низькою щільністю кісткової тканини і підтверджується розбалансуванням процесів ремоделювання (у хворих з остеопорозом маркер резорбції кісткової тканини значно і достовірно збільшується (15,48± 1,23 н/моль)), що, у свою чергу, призводить до дезінтеграції імплантатів у 9,28% хворих цієї групи.
4. У пацієнтів зі зниженою МЩКТ доцільне призначення остеотропних препаратів із метою профілактики остеодеструктивних процесів коміркової кістки і зниження ризику дезінтеграції імплантатів у процесі їх функціювання.

Перспективи подальших досліджень

Планується подальше дослідження маркерів кісткового ремоделювання після диференційованого призначення остеотропної терапії.

Список використаної літератури

1. *Потапчук А.М., Криванич В.М., Русин В.В. Аналіз результатів успішності іммедіат-імлантації з використанням дентальних імплантатів системи «Zircon Prior Fortis» // Клінічна стоматология. — 2015. — № 2. — С. 93.*
2. *Adell R. A 15-year study of osseointegrated implants in the treatment of edentulous jaws // Int. J. Oral. Surg. — 2015. — P. 387-416.*
3. *Параскевич В.Л. Дентальная имплантация // Медицинская панорама. — 2002. — С. 323-333.*
4. *Гараев З.И., Джавадов Р.А., Насирова Х.Б. Снижение риска развития осложнений дентальной имплантации // Современная стоматология. — 2014. — Т. 2 (59). — С. 74-76.*
5. *Павленко А.В., Токарський В.Ф., Проць Г.Б., Штеренберг А.Х. Оптимизация хирургического протокола плановой дентальной имплантации // Современная стоматология. — 2014. — № 2. — С. 92-98.*
6. *Пюрик В.П., Проць Г.Б., Пюрик Я.В., Слюсаренко Н.Я. Чинники ризику і шляхи їх подолання при проведенні дентальної імплантації. Третій Український міжнародний конгрес.*
7. *Pavlenko A., Mazur I., Leonenko P. The use of pharmacological support and magnetic-laser therapy in patients with generalized periodontitis and dental implantation // Modern dentistry. — 2013. — Vol. 3. — P. 40-46.*
8. *Проць Г.Б., Пюрик В.П. Сучасні підходи до хірургічного лікування хворих на генералізований пародонтит із використанням дентальних імплантатів // Клінічна стоматологія. — 2017. — Vol. 4 (21). — P. 4-10.*
9. *Проць Г.Б., Рожко М.М., Пюрик В.П. Сучасний погляд на проблеми дентальної імплантації у хворих на генералізований пародонти // Галицький лікарський вісник. — 2013. — Т. 3 (20). — С. 74-77.*
10. *Мащенко И.С., Гударьян А.А., Ширинкин С.В. Факторы риска и прогнозирования развития воспалительных осложнений и локального вторичного остеопороза в костных структурах челюстей при дентальной внутрикостной имплантации // Медичні перспективи. — 2013. — № 1. — С. 19-27.*
11. *Поворознюк В.В., Мазур И.П. Костная система и заболевания пародонта. — К., 2003. — С. 446.*
12. *Проць Г.Б. Діагностичне значення біохімічних маркерів кісткового ремоделювання у комплексному лікуванні хворих на генералізований пародонтит // Архів клінічної медицини. — 2013. — Т. 1 (19). — С. 76-9.*
13. *Проць Г.Б. Використання остеоденситометрії для оцінки структурно-функціонального стану кісткової тканини скелету у хворих на генералізований пародонтит // Український морфологічний альманах. — 2007. — Т. 4 (5). — С. 113-115.*
14. *Проць Г.Б. Діагностика, профілактика та корекція структурно-функціональних порушень кісткової тканини при проведенні дентальної імплантації // Архів клінічної медицини. — 2013. Т. 2 (19). — С. 61-64.*
15. *Hoffmann O., Bartee BK, Beaumont C., et al. Alveolar bone preservation in extraction sockets using non-resorbable dPTFE membranes: a retrospective non-randomized study // J. Periodontal. — 2008. — Vol. 79 (8). — P. 1355-1369.*
16. *Silveira R.L., Machado R.A., Silveira C.R., et al. Bone repair process in calvarial defects using bioactive glass and calcium sulfate barrier // Acta Cirurgica Brasileira. — 2008. — Vol. 23 (4). — P. 322-328.*

РОЛЬ БІОЛОГІЧНИХ МАРКЕРІВ СТЕАТОЗУ ТА ПРОЗАПАЛЬНОЇ ЛАНКИ В ПРОГРЕСУВАННІ НЕАЛКОГОЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ В ПАЦІЄНТІВ ЗІ СТАБІЛЬНОЮ ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ

І.І. Вакалюк, Н.Г. Вірстюк

Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ

Резюме. Неалкогольна жирова хвороба печінки посідає одну з провідних позицій серед дифузних захворювань печінки в усьому світі. Показник серцево-судинної смертності за умов наявності стеатозу печінки у хворих на НАСГ значно переважає показник смертності від захворювань печінки.

Мета роботи — визначити діагностичну роль сироваткових маркерів стеатозу у взаємозв'язку з прозапальними цитокінами в прогресуванні НАЖХП у хворих на стабільну ІХС.

Матеріали та методи. Обстежено 140 хворих на стабільну ІХС, поєднану з НАЖХП. Пацієнтів було поділено залежно від величини ІСП: хворі з ІСП 60-80 (n=76); пацієнти з ІСП понад 80 (n=64). У кожній групі хворих додатково виділяли пацієнтів із НАЖГ і НАСГ. Було проведено стандартне фізикальне обстеження, електрокардіографію, коронарографію, ехокардіографію, ультразвукове дослідження печінки, оцінку функціонального стану печінки, визначення сироваткового рівня фрагментів цитокератину 18 М30, селенопротеїну Р, ФНП-альфа, ІЛ-6, вч-СРП.

Результати. У хворих на стабільну ІХС, поєднану з НАЖХП, із ІСП понад 80 рівень у крові селенопротеїну Р і цитокератину 18 М30 зростає порівняно з пацієнтами з ІСП у межах 60-80 в 1,48 та 1,45 рази ($p<0,05$) відповідно. У хворих з ІСП понад 80 рівень ФНП-альфа, ІЛ-6 та вч-СРП у крові збільшується порівняно з пацієнтами з ІСП у межах 60-80 в 1,43, 1,49 та 1,69 рази ($p<0,05$) відповідно.

Висновки. Виявлена динаміка наростання сироваткових рівнів селенопротеїну Р і цитокератину 18 М30 із прогресуванням стеатозу печінки є свідченням участі стеатозу та апоптозу гепатоцитів у розвитку НАЖХП, а самі біомаркери можуть розглядатись як альтернатива неінвазивної діагностики НАЖХП у хворих на стабільну ІХС. Наростання рівня прозапальних цитокінів залежно від ступеня стеатозу є доказом безпосередньої участі печінки в активації системного запалення у хворих на стабільну ІХС, поєднану з НАЖХ. Позитивна кореляція маркерів стеатозу з прозапальними цитокінами вказує на їх участь у прогресуванні НАЖХП в умовах активації системного запалення.

Ключові слова: стабільна ішемічна хвороба серця, неалкогольна жирова хвороба печінки, стеатоз, прозапальні цитокіни.

УДК: 616-07+616-003.26+616.127-004+616.36.
DOI: 10.31793/2709-7404.2021.2-1.27

© І.І. Вакалюк, Н.Г. Вірстюк

Надійшла до редакції 05.03.2021

Адреса для листування (Correspondence): Івано-Франківський національний медичний університет, вул. Галицька, 2, м. Івано-Франківськ, 76018, Україна. E-mail: zdovado@ukr.net

The role of biological markers of steatosis and proinflammatory link in the progression of non-alcoholic fatty liver disease in patients with stable ischemic heart disease

I.I. Vakalyuk, N.G. Virstyuk
Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk

Abstract. Non-alcoholic fatty liver disease occupies one of the leading positions among diffuse liver diseases worldwide. The rate of cardiovascular mortality in the presence of hepatic steatosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis (NASH) significantly exceeds the rate of mortality from liver disease.
The aim of the study — to determine the diagnostic role of serum markers of steatosis in the relationship with proinflammatory cytokines in the progression of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in patients with stable coronary heart disease (CHD).
Materials and methods. 140 patients with stable CHD combined with NAFLD were examined. Patients were divided depending on the level of index of hepatic steatosis (IHS): patients with IHS60-80 (n=76); patients with IHS over 80 (n=64). In each group patients with non-alcoholic fatty hepatosis and NASH were additionally isolated. A standard physical examination, electrocardiography, coronary angiography, echocardiography, liver ultrasound, assessment of a liver function, serum levels of cytokeratin fragments 18 M30, selenoprotein P, TNF-alpha, IL-6, h-CRP were performed to all patients.
Results. In patients with stable CHD combined with NAFLD with IHS over 80 blood selenoprotein P and cytokeratin 18 M30 levels increase compared with patients with IHS in the range of 60-80 in 1.48 times and 1.45 times ($p<0.05$), respectively. In patients with IHS over 80 the serum levels of TNF-alpha, IL-6 and h-CRP increase compared with patients with IHS in the range of 60-80 in 1.43 times, 1.49 times and 1.69 times ($p<0.05$), respectively.
Conclusions. The observed dynamics of increasing serum levels of selenoprotein P and cytokeratin 18 M30 with the progression of hepatic steatosis is evidence of the participation of steatosis and apoptosis of hepatocytes in the development of NAFLD, and biomarkers themselves can be considered as an alternative to noninvasive diagnosis of NAFLD in patients with stable CHD. The increase in the level of proinflammatory cytokines depending on the degree of steatosis is evidence of direct involvement of the liver in the activation of systemic inflammation in patients with stable CHD combined with NAFLD. A positive correlation of steatosis markers with proinflammatory cytokines indicates their participation in the progression of NAFLD in conditions of systemic inflammation activation.

Keywords: stable ischemic heart disease, nonalcoholic fatty liver disease, steatosis, proinflammatory cytokines.

Вступ

Згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, ішемічна хвороба серця (ІХС) посідає основне місце серед причин смертності у світі [1, 2]. За даними офіційної статистики, захворюваність на ІХС в Україні становить 34,9% серед дорослого населення та 26,7% серед осіб працездатного віку [3]. Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) посідає одну з провідних позицій серед дифузних захворювань печінки в усьому світі та виникає в 17-33% хворих у загальній популяції [4]. НАЖХП охоплює цілий спектр патологій, що відображає її поступове прогресування та включає стеатоз, стеатогепатит, фіброз і цироз печінки [5]. Відомо, що в пацієнтів із НАЖХП спостерігається значно вища частота серцево-судинних захворювань, ніж у хворих без НАЖХП, незалежно від наявності ожиріння та традиційних факторів ризику кардіоваскулярної патології [6]. До того ж показник серцево-судинної смертності за умов наявності стеатозу печінки збільшується в чотири рази, а в групі хворих на неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) значно переважає показник смертності від захворювань печінки, становлячи при цьому 36% проти 6,8% [7].

На сучасному етапі наукових досліджень значна увага спрямовується на вивчення спільних патогенетичних механізмів формування ІХС та НАЖХП із метою розробки комплексного та індивідуального підходу до лікування й профілактики такої коморбідної патології [8]. Упродовж останніх років перевагу віддають неінвазивним інструментальним і лабораторним методам, які дають можливість оцінити ступінь стеатозу та запалення печінки [9]. Існує ціла когорта серологічних маркерів, які дозволяють дати оцінку основним патофізіологічним процесам, що лежать в основі розвитку та прогресування НАЖХП [10]. Однак, на нашу думку, найбільш цікавими та недостатньо вивченими щодо ранньої діагностики НАЖХП є сироваткові рівні фрагментів цитокератину 18 М30, селенопротеїну Р та прозапальних цитокінів (ТНФ-альфа, інтерлейкін-6 (ІЛ-6), високочутливий С-реактивний протеїн (вч-СРП)).

Метою дослідження було визначити діагностичну роль сироваткових маркерів стеатозу у взаємозв'язку з прозапальними цитокінами в прогресуванні НАЖХП у хворих на стабільну ІХС.

Матеріали та методи

У дослідженні брали участь 140 хворих (середній вік — 54,2±5,7 року) на стабільну ІХС ФК II-III, поєднану з НАЖХП, які перенесли гострий коронарний синдром більше ніж 3 місяці тому. Усіх пацієнтів було поділено залежно від величини індексу стеатозу печінки (ІСП), а саме: хворі з ІСП у межах 60-80 (n=76) та пацієнти з ІСП понад 80 (n=64). У кожній групі хворих додатково виділяли пацієнтів із неалкогольним жировим гепатозом (НАЖГ) і НАСГ. Контрольну групу становили 20 практично здорових осіб, співставних за статтю та віком.

Діагноз НАЖХП встановлювали відповідно до наказу Міністерства охорони здоров'я України № 826 від 06.11.2014 року «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги: неалкогольний стеатогепатит» [11], Адаптованої клінічної настанови «Неалкогольна жирова хвороба печінки» [12], Рекомендацій Європейської асоціації з вивчення печінки (EASL), Європейської асоціації з вивчення діабету (EASD), Європейської асоціації з вивчення ожиріння (EASO) [13].

Діагноз стабільної ІХС верифікували за результатами електрокардіографії, коронарографії, наявності в анамнезі перенесеного інфаркту міокарда та/або втручань із реваскуляризації міокарда відповідно до наказу Міністерства охорони здоров'я України № 152 від 02.03.2016 року «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги: стабільна ішемічна хвороба серця» [7], наказу Міністерства охорони здоров'я України № 164 від 03.03.2016 року «Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації гострий коронарний синдром без елевації сегмента ST» [14], наказу Міністерства охорони здоров'я України № 455 від 02.07.2014 року «Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації гострий коронарний синдром з елевацією сегмента ST» [15].

Усім пацієнтам було проведено стандартне фізикальне обстеження з визначенням антропометричних показників (зріст (см), маса тіла (кг), окружність талії (ОТ) (см), індекс маси тіла (ІМТ) (кг/м^2)), електрокардіографію, коронарографію, ехокардіографію, ультразвукове дослідження печінки, оцінку функціонального стану печінки, визначення сироваткового рівня фрагментів цитокератину 18 М30, селенопротеїну Р, ФНП-альфа, інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), високочутливого С-реактивного протеїну (вч-СРП).

Ультразвукове дослідження печінки проводили на апараті Sonoline Elegra Ultrasound Imaging System (Siemens Medical Systems, Issaquah, США), software version 6, with a 3.5-MHz transducer за загальновизнаною методикою.

Дослідження ліпідного спектра крові проводили за стандартними лабораторними методиками. Рівень загального холестерину (ЗХ), тригліцеридів (ТГ) і холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) у плазмі крові визначали фотоколориметричним методом у модифікації Libermann – Burchard із використанням наборів реактивів «Вітал» (Росія). Рівень холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) визначали розрахунковим методом за формулою Friedewald W.T.: ХС ЛПНЩ = ЗХ – (ХС ЛПВЩ + ТГ/2,2) [16].

Функціональний стан печінки оцінювали за активністю аспартатамінотрансферази (АсАТ), аланінамінотрансферази (АлАТ), гамма-глутамілтранспептидази (ГГТП) у сироватці крові спектрофотометричними методами з використанням стандартних наборів.

ІСП обчислювали за формулою: ІСП = (е 0,953×loge (ТГ) [мг/дл] + 0.139×ІМТ [кг/м^2] + 0.718×loge (ГГТП) [Од/л] + 0.053×ОТ [см] – 15.745) ÷ (1 + е 0.953×loge (ТГ) [мг/дл] + 0.139×ІМТ [кг/м^2] + 0.718×loge (ГГТП) [Од/л] + 0.053×ОТ [см] – 15.745) × 100 [17].

Рівень фрагментів цитокератину 18 М30, селенопротеїну Р, ФНП-альфа, ІЛ-6, вч-СРП у сироватці крові визначали методами імуноферментного аналізу на імуноферментному аналізаторі PR2100 (Sanofi diagnostic pasteur, Франція), набори фірми Human Sex-depend test, тести Elisa (Німеччина).

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою програмного забезпечення — табличного процесора Microsoft Excel та пакета прикладних програм Statistica v. 10.0 StatSoft, USA. Оцінку вірогідності розходження середніх величин проводили за допомогою парного t-критерію Стьюдента. Середні величини подані у вигляді (M±m), де M — середнє значення показника, m — стандартна похибка середнього. Результати вважали статистично достовірними, якщо значення p<0,05. Наявність кореляційного взаємозв'язку визначали за допомогою коефіцієнта рангової кореляції (r) Spearman.

Результати та обговорення

Аналіз деяких антропометричних і біохімічних показників в обстежених хворих виявив відмінності залежно не тільки від величини ІСП, але й варіанта перебігу НАЖХП (табл. 1). Встановлено, що 54,3% хворим на стабільну ІХС і НАЖХП був властивий ІСП у межах 60-80, із них 82,9% становили пацієнти з НАЖГ і 17,1% хворі з НАСГ. ІСП понад 80 мав місце в 45,7% обстежених хворих, серед яких 40,6% були з НАЖГ і 59,4% із НАСГ.

Таблиця 1

Антропометричні та біохімічні показники у хворих на стабільну ішемічну хворобу серця, поєднану з неалкогольною жировою хворобою печінки, залежно від величини індексу стеатозу печінки (M±m)

Показник, одиниці виміру	ІСП 60-80 (n=76)		ІСП >80 (n=64)	
	Хворі на НАЖГ (n=63)	Хворі на НАСГ (n=13)	Хворі на НАЖГ (n=26)	Хворі на НАСГ (n=38)
ІМТ, кг/м^2	25,34±0,32*	28,74±0,27	31,36±0,36$^{\#}$	32,82±0,39$^{\#}$
ОТ, см	86,84±0,88*	98,67±0,56	101,08±1,66$^{\#}$	109,37±1,56$^{\#}$
АсАТ, ммоль/л	0,46±0,03*	1,19±0,08	0,68±0,06*$^{\#}$	2,93±0,12$^{\#}$
АлАТ, ммоль/л	0,34±0,03*	1,09±0,05	0,59±0,03*$^{\#}$	2,13±0,08$^{\#}$
ГГТП, Од/л	50,63±0,67*	89,91±0,51	72,81±0,89*$^{\#}$	152,84±1,37$^{\#}$
ЗХ, ммоль/л	5,79±0,24*	7,52±0,36	7,27±0,32*$^{\#}$	9,92±0,48$^{\#}$
ТГ, ммоль/л	2,37±0,12*	3,22±0,16	3,31±0,18*$^{\#}$	6,17±0,24$^{\#}$
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,84±0,22*	4,68±0,26	4,56±0,24*$^{\#}$	7,08±0,43$^{\#}$
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,01±0,04*	0,84±0,03	0,83±0,03*$^{\#}$	0,62±0,02$^{\#}$
ІСП	66,67±0,37*	86,00±0,56	81,82±0,43*$^{\#}$	105,78±1,72$^{\#}$

Примітки:

** — достовірність різниці порівняно з хворими на НАСГ у групі (p<0,05);*

$^{\#}$ — достовірність різниці порівняно з хворими з ІСП 60-80 у відповідних підгрупах (p<0,05).

Аналіз антропометричних показників виявив наявність надмірної маси тіла чи ожиріння у всіх пацієнтів з ІСП понад 80 (рис.). Зокрема, якщо в групі хворих з ІСП 60-80 при НАСГ ІМТ був вищим на 13,4% порівняно з його значенням у пацієнтів із НАЖГ (p<0,05), то при ІСП >80 у хворих на НАСГ цей показник перевищував значення хворих на НАСГ з ІСП 60-80 на 14,2% відповідно (p<0,05). Подібні зміни спостерігали за величиною ОТ.

Прогресування стеатозу печінки зумовило характерні зміни її функціонального стану. Зокрема, у групі хворих з ІСП 60-80 та НАСГ рівні АсАТ, АлАТ і ГГТП були вищими у 2,6 раза (p<0,05), 3,2 раза (p<0,05) та 1,8 раза (p<0,05) порівняно з відповідними показниками у хворих на НАЖГ. Натомість при ІСП >80 у хворих на НАСГ величина цих показників перевищувала їх рівень у пацієнтів із НАЖГ у 4,3 раза (p<0,05), 3,6 раза (p<0,05) та 2,1 раза (p<0,05) відповідно.

Показники ліпідного профілю крові були найвищими в групі хворих з ІСП >80 та НАСГ. Так, рівень ЗХ у хворих на НАСГ з ІСП >80 був вищим на 36,4% порівняно з пацієнтами з НАЖГ (p<0,05) і на 31,9% порівняно з хворими з НАСГ і ІСП 60-80 (p<0,05). Рівні ТГ та ХС ЛПНЩ були найвищими в пацієнтів із НАСГ та величиною ІСП >80, становлячи при цьому (6,17±0,24) ммоль/л і (7,08±0,43) ммоль/л, що перевищувало показники у хворих на НАЖГ на 86,4% (p<0,05) і 55,3% (p<0,05) відповідно. Натомість ХС ЛПВЩ досягнув свого найнижчого значення при ІСП >80 в обстежених хворих із НАСГ, будучи нижчим на 25,3% порівняно з пацієнтами з НАЖГ (p<0,05) і на 26,2% порівняно з хворими на НАСГ і ІСП 60-80 (p<0,05).

Проведено оцінку рівнів показників стеатозу та прозапальних цитокінів залежно від величини ІСП у хворих на стабільну ІХС, поєднану з НАЖХП. Встановлено, що величина біомаркерів стеатозу — селенопротеїну Р і цитокератину 18 М30 — наростала в міру його прогресування (табл. 2). Зокрема, рівень селенопротеїну Р у хворих з ІСП 60-80 був більшим у 2,8 раза за його рівень у контрольній групі (p<0,05). Найбільшого значення селенопротеїн Р досягнув при рівні ІСП понад 80, будучи більшим

у 4,1 раза за величину в контролі (p<0,05) та в 1,5 раза (p<0,05) порівняно з величиною при ІСП 60-80 відповідно.

Рівень цитокератину 18 М30 достовірно перевищував величину в контролі у всіх групах обстежених хворих. Зокрема, якщо при ІСП у межах 60-80 рівень цитокератину 18 М30 перевищував норму у 2,3 раза (p<0,05), то при ІСП понад 80 досягнув свого найбільшого значення, становлячи (479,6±3,32) Од/л (p<0,05). До того ж величина цитокератину 18 М30 при ІСП понад 80 достовірно перевищувала не тільки показник у контролі, але й була вищою в 1,5 раза порівняно з його рівнем при ІСП 60-80 (p<0,05).

Подібні зміни спостерігали серед показників запалення, які достовірно наростали в міру прогресування стеатозу печінки (табл. 3). Зокрема, найбільш суттєві зміни були виявлені за величиною ФНП-альфа, який вже при ІСП у межах 60-80 перевищував значення контролю у 2,8 раза (p<0,05), а при ІСП понад 80 був вищим у 1,5 раза відносно показника при ІСП 60-80 (p<0,05) відповідно.

Виявлено, що сироватковий рівень ІЛ-6 поступово наростав відповідно до прогресування стеатозу печінки. Зокрема, якщо при ІСП 60-80 його величина збільшилась у 1,5 раза порівняно з контролем (p<0,05), то при ІСП понад 80 була вищою в 3,6 раза порівняно з контрольною групою (p<0,05) та в 1,4 раза порівняно з показником при ІСП 60-80 (p<0,05) відповідно. У свою чергу, вч-СРП достовірно перевищував рівень контролю в 4,8 раза при ІСП 60-80 (p<0,05) та у 8,4 раза при ІСП понад 80 (p<0,05) відповідно.

Кореляційний аналіз виявив наявність прямих кореляційних взаємозв'язків між сироватковими рівнями цитокератину 18 М30 та селенопротеїну Р (r=0,634, p=0,0005); рівнем цитокератину 18 М30 та ФНП-альфа (r=0,573, p<0,001); рівнем цитокератину 18 М30 та ІЛ-6 (r=0,472, p<0,001); рівнем селенопротеїну Р та вч-СРП (r=0,647, p<0,001), що свідчить про патогенетичну роль апоптозу, стеатозу та запалення в розвитку й прогресуванні НАЖХП у хворих на стабільну ІХС.

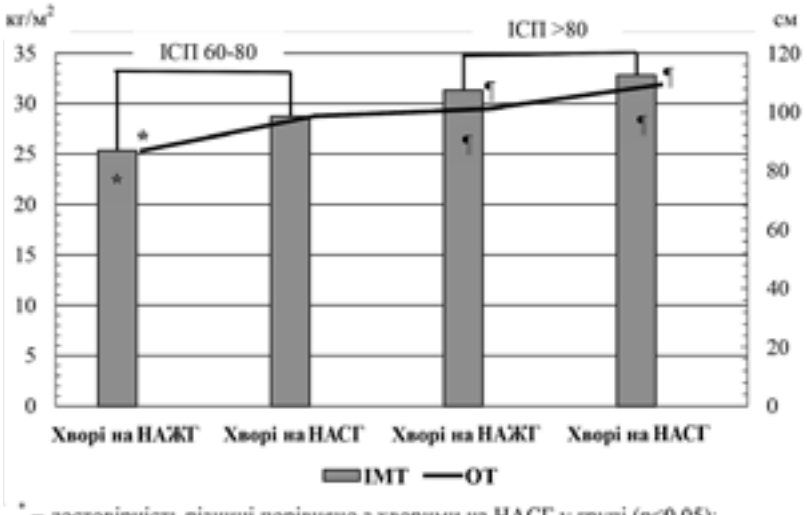
Висновки

На підставі наведеного вище можна зробити такі висновки:

1. Встановлений відповідний відсотковий розподіл хворих на стабільну ІХС, поєднану з НАЖХП за величиною ІСП, свідчить про вагому участь жирової інфільтрації печінки в прогресуванні НАЖХП, що в сукупності

Рисунок

Антропометричні показники у хворих на стабільну ішемічну хворобу серця, поєднану з неалкогольною жировою хворобою печінки, залежно від величини індексу стеатозу печінки



* – достовірність різниці порівняно з хворими на НАСТ у групі (p<0,05);
¶ – достовірність різниці порівняно з хворими з ІСП 60-80 у відповідних підгрупах (p<0,05).

Таблиця 2

Рівень біомаркерів стеатозу при поєднаному перебігу стабільної ішемічної хвороби серця та неалкогольної жирової хвороби печінки залежно від величини індексу стеатозу печінки (M±m)

Показник, одиниці виміру	Селенопротеїн Р, нг/мл	Цитокератин 18 М30, Од/л
Контрольна група (n=20)	1,06±0,02	145,2±3,56
ІСП у межах 60-80 (n=76)	2,93±0,09*	329,7±4,12*
ІСП понад 80 (n=64)	4,35±0,12*#	479,6±3,32*#

Примітки:

** — достовірність різниці порівняно з контрольною групою (p<0,05);*

 # — достовірність різниці порівняно з хворими з ІСП у межах 60-80 (p<0,05).

Таблиця 3

Рівень прозапальних цитокінів при поєднаному перебігу стабільної ішемічної хвороби серця та неалкогольної жирової хвороби печінки залежно від ступеня стеатозу печінки (M±m)

Показник, одиниці виміру	ФНП-альфа, пг/мл	ІЛ-6, пг/мл	вч-СРП, мг/л
Контрольна група (n=20)	2,34±0,08	1,34±0,02	0,45±0,01
ІСП у межаж 60-80 (n=76)	6,68±0,17*	3,25±0,02*	2,24±0,07*
ІСП понад 80 (n=64)	9,57±0,23*#	4,87±0,03*#	3,78±0,06*#

Примітки:

** — достовірність різниці порівняно з контрольною групою (p<0,05);*

 # — достовірність різниці порівняно з хворими з ІСП у межах 60-80 (p<0,05).

впливає на перебіг коморбідної стабільної ІХС.

2. Виявлена динаміка наростання сироваткових рівнів селенопротеїну Р і цитокератину 18 М30 із прогресуванням стеатозу печінки є свідченням участі стеатозу та апоптозу гепатоцитів у розвитку НАЖХП, а самі біомаркери можуть розглядатись як альтернатива неінвазивної діагностики НАЖХП у хворих на стабільну ІХС.
3. Наростання рівня прозапальних цитокінів залежно від ступеня стеатозу є доказом безпосередньої участі печінки в активації системного запалення у хворих на стабільну ІХС, поєднану з НАЖХП, що, безумовно, впливає на формування серцево-судинного ризику в цієї категорії хворих.
4. Позитивна кореляція селенопротеїну Р та цитокератину 18 М30 із прозапальними цитокінами вказує на їх безпосередню участь у прогресуванні НАЖХП в умовах активації системного запалення у хворих на стабільну ІХС, що створює передумови для більш точної ранньої діагностики та прогнозування перебігу коморбідної патології.

Список використаної літератури

1. *Горбась І.М. Високий серцево-судинний ризик населення України: вирок чи точка відліку // Львівський клінічний вісник. — 2013. — № 3. — С. 45-8.*
2. *Go A.S., Mozaffarian D., Roger V.L. et al. Heart diseases and stroke statistics — 2013 update: a report from the American Heart Association // Circulation. — 2013. — Vol. 127. — P. 245-57.*
3. *Коваленко В.М., Дорогой А.П. Серцево-судинні хвороби: медично-соціальне значення та стратегія розвитку кардіології в Україні // Укр. кардіол. ж. — 2013. — № 3. — С. 5-14.*
4. *World Gastroenterology Organization. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis: World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. 2012. [Internet]. http://www.worldgastroenterology.org/NAFLD-NASH.html*
5. *Chalasani N., Younossi Z., Lavine J.E. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association // Hepatology. — 2012. — Vol. 55. — P. 2005-23.*
6. *Adams Leon A., Quentin M. Anstee. A Fatty Liver May Result in a Broken Heart // J. of Hepatology. — 2016. — Vol. 65 (1). — P. 14-6.*
7. *Кравченко В.В., Соколов Ю.М., Талаєва Т.В. Уніфікований клінічний протокол «Стабільна ішемічна хвороба серця». Наказ МОЗ України № 152 від 02.03.2016 року [Internet]. http://www.moz.gov.ua/docfiles/dn_20150716_1dod.pdf*
8. *Francque S.M., van der Graaff D., Kwanten W.J. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk: Pathophysiological mechanisms and implications // J. of Hepatology. — 2016. — Vol. 65. — P. 425-43.*
9. *Бочар О.М. Оцінка стану жирової інфільтрації печінки у хворих на артеріальну гіпертензію, поєднану з ожирінням // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. — 2014. — № 2. — С. 64-8.*
10. *Вакалюк І.І. Прогнозування перебігу коморбідної патології у хворих на стабільну ішемічну хворобу серця на тлі неалкогольної жирової хвороби печінки. Матеріали науково-практичної конференції молодих учених за участю міжнародних спеціалістів, присвяченої дню науки «Медична наука на перетині спеціальностей: сьогодення і майбутнє» (Харків, 19 травня, 2017 р.).*
11. *Хобзей М.К., Харченко Н.В., Ліщишина О.М. та ін. Уніфікований клінічний протокол «Неалкогольний стеатогепатит». Наказ МОЗ України № 826 від 06.11.2014 року [Internet]. http://moz.gov.ua/docfiles/dn_20141106_0826_dod_ukp_nsg.pdf*
12. *Харченко Н.В., Ліщишина О.М., Анохіна Г.А. та ін. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах «Неалкогольна жирова хвороба печінки» [Internet]. http://www.moz.gov.ua/docfiles/dod_akn_dn_20140616_2.pdf*
13. *EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease // J. of Hepatology. — 2016. — Vol. 64 (6). — P. 1388-1402.*
14. *Кравченко В.В., Соколов Ю.М., Талаєва Т.В. та ін. Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації гострий коронарний синдром без елевації сегмента ST. Наказ МОЗ України № 164 від 03.03.2016 року [Internet]. http://vnmed3.kharkiv.ua/wp-content/uploads/2016/03/%D0%A3%D0%9A%D0%9F%D0%9C%D0%94_NSTEMI_04.03.16.pdf*
15. *Хобзей М.К., Сіренко Ю.М., Степаненко А.В. Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації гострий коронарний синдром з елевацією сегмента ST. Наказ МОЗ України № 455 від 02.07.2014 року [Internet]. http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2014_455_GKS/2014_455%20YKPMD_GKS.pdfBiophysics*
16. *Friedewald W.T., Levy R.I., Fredrickson D.S. Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge // Clin. Chem. — 1972. — Vol. 18. — P. 499-502.*
17. *Xiaolin H., Min X., Ying C. Validation of the Fatty Liver Index for Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Middle-Aged and Elderly Chinese // Medicine. — 2015. — Vol. 94 (40). — P. e1682. doi: 10.1097/MD.0000000000001682.*

ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ПЕЧІНКИ У ХВОРИХ ІЗ ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ ЗАЛЕЖНО ВІД НАЯВНОСТІ НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТУ

Н.Г. Вірстюк[1], І.І. Вакалюк[1], О.Є. Черкашина[1], В.М. Казьмірук[2]

[1]Івано-Франківський національний медичний університет

[2]Лікувально-діагностичний центр Святого Луки Івано-Франківського Архієпархіального Управління УГКЦ

Резюме. Результати досліджень довели вплив неалкогольної жирової хвороби печінки на перебіг серцево-судинних захворювань. Недостатньо вивченим залишається функціональний стан застійної печінки при хронічній серцевій недостатності (ХСН) у поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом (НАСГ).

Мета роботи — вивчення показників функціонального стану печінки у хворих на ХСН IIA стадії III ФК за класифікацією NYHA (New York Heart Association) залежно від наявності НАСГ.

Матеріали та методи. Обстежено 72 хворих на артеріальну гіпертензію (АГ), ускладнену ХСН IIA стадії ФК III за NYHA: 36 хворих без НАСГ (I група), 36 хворих із НАСГ на стадії фіброзу F1-F2 (II група). Групу обстежених становили 31 (43,0%) чоловік і 41 (57,0%) жінка віком (66,9±5,4) року. Контрольну групу становили 20 практично здорових осіб. Вивчали показники функціонального стану печінки, ліпідограми, а також вміст С-реактивного протеїну (СРП), фактора некрозу пухлин альфа (ФНПα) і NT-pro BNP у крові імуноферментним методом зі статистичним опрацюванням.

Результати. Зміни функціонального стану печінки були більшими за поєднання ХСН і НАСГ: у пацієнтів II групи вміст білірубіну, активність АсАТ, АлАТ, ЛДГ, ГГТП і ЛФ були вищими, показники дисліпідемії вираженішими порівняно з пацієнтами I групи ($p<0,05$). Вміст СРП у крові пацієнтів II групи перевищував такий у здорових у 7,88 раза, у пацієнтів I групи — у 2,26 раза ($p<0,05$); вміст ФНПα — у 3,86 і 1,24 рази ($p<0,05$); NT-pro BNP — у 4,79 і 1,49 рази відповідно ($p<0,05$). Виявлено кореляції між показниками ФНПα й активністю АлАТ, ГГТП, холінестерази ($r=+0,61$; $r=+0,42$; $r= –0,42$ відповідно; $p<0,05$); між ФНПα і NT-pro BNP ($r=+0,73$; $p<0,05$); між АлАТ, ГГТП і NT-pro BNP ($r=+0,55$; $r=+0,49$ відповідно; $p<0,05$).

Висновки. Поєднання ХСН ФК III за NYHA з НАСГ характеризується помірною гепатомегалією, порушенням функціонального стану печінки із цитолітичним, холестатичним синдромами, порушенням синтезуючої функції печінки та наростанням дисліпідемії;

УДК: 616.12-085+616.36-002
DOI: 10.31793/2709-7404.2021.2-1.33

© Н.Г. Вірстюк, І.І. Вакалюк, О.Є. Черкашина, В.М. Казьмірук

Надійшла до редакції 05.03.2021

Адреса для листування (Correspondence): Івано-Франківський національний медичний університет, вул. Галицька, 2, м. Івано-Франківськ, 76018, Україна. E-mail: zdovado@ukr.net

посиленням субклінічного системного запалення і ХСН за збільшенням у крові вмісту СРП, ТНФα і NT-pro BNP.

Ключові слова: функціональний стан печінки, хронічна серцева недостатність, неалкогольний стеатогепатит.

Liver functional state of the in patients with chronic heart failure depending on the presence of non-alcoholic steatohepatitis

N.G. Virstyuk[1], I.I. Vakalyuk[1], O.J. Cherkashyna[1], V.M. Kazmiryk[2]
[1]Ivano-Frankivsk National Medical University
[2]St. Luke's Medical and Diagnostic Center of the Ivano-Frankivsk Archdiocesan Administration of the UGCC

Abstract. The functional state of a congestive liver in chronic heart failure (CHF) in combination with non-alcoholic steatohepatitis (NASH) remains insufficiently studied.
The aim — to study the indicators of the liver functional state in patients with CHF of III class NYHA (New York Heart Association), depending on the presence of NASH.
Materials and methods. 72 patients with arterial hypertension (AH), complicated by CHF of III class NYHA were examined: 36 patients without NASH (Group I); 36 patients with NASH (Group II). The control consisted of 20 almost healthy persons. The indicators of the liver functional state, lipidograms and blood C-reactive protein (CRP), tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) and NT-pro BNP levels by enzyme-linked immunosorbent assay with statistical processing were studied.
Results. The changes of the liver function state were greater in the case of combination of CHF and NASH: in patients of Group II bilirubin level, activity of AST, ALT, LDH, GGTP and LF were higher; dyslipidemia was more pronounced compared with patients of Group I ($p<0.05$). Blood CRP level of the patients of Group II exceeded that of the control group by 7.88 times; in patients of Group I — by 2.26 times ($p<0.05$); TNF-alpha level — by 3.86 and by 1.24 times ($p<0.05$); NT-pro BNP level — by 4.79 and by 1.49 times, respectively ($p<0.05$). Correlations between TNF-alpha and ALT, GGTP, cholinesterase activity ($r=+0.61$; $r=+0.42$; $r= –0.42$; respectively, $p<0.05$); between TNF-alpha and NT-pro BNP ($r=+0.73$; $p<0.05$); between ALT, GGTP and NT-pro BNP ($r=+0.55$; $r=+0.49$, respectively; $p<0.05$) were found.
Conclusions. The combination of CHF of III class NYHA with NASH is characterized by moderate hepatomegaly, impaired liver function with cytolytic, cholestatic syndromes; impaired liver synthesizing function and increased dyslipidemia; increased subclinical systemic inflammation and CHF with an increase of blood CRP, TNF-alpha and NT-pro BNP levels.

Keywords: liver functional state, chronic heart failure, non-alcoholic steatohepatitis.

Вступ

Серцева недостатність (СН) — це глобальна проблема охорони здоров'я в усьому світі й одне з провідних джерел використання медичних ресурсів та послуг. СН зі зменшеною фракцією викиду лівого шлуночка (≤40%) становить близько третини випадків СН і має рівень смертності 8,8% упродовж року [1-3].

За даними національних реєстрів та епідеміологічних досліджень різних європейських країн, показник поширеності ХСН серед дорослого населення коливається від 1-2%, а в осіб віком понад 70 років сягає ≥10%. Ризик СН у віці 55 років становить 33% для чоловіків і 28% для жінок, причому частка пацієнтів зі збереженою фракцією викиду сягає від 22 до 73% [4].

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) є найпоширенішим хронічним захворюванням печінки. Поширеність НАЖХП серед загальної популяції становить від 14 до 30% [5-7].

НАЖХП — це печінковий прояв метаболічного синдрому, який є добре відомим фактором ризику багатьох серцево-судинних захворювань, включаючи хронічну СН (ХСН) [3, 8-10].

Доведено, що ХСН та НАЖХП — це патологічні стани, пов'язані з ожирінням, що характеризуються високою захворюваністю та смертністю, які досягли епідемічних масштабів серед серцево-судинних захворювань. За статистичними даними, пацієнти з НАЖХП частіше помирають від ускладнень серцево-судинних захворювань, ніж безпосередньо внаслідок захворювання печінки [12-14]. Багатьма дослідниками було продемонстровано перехресний зв'язок між НАЖХП та субклінічним несприятливим ремоделюванням міокарда, що виступає ключовим процесом прогресування ХСН, незалежно від інших встановлених факторів ризику ХСН [11, 14-16]. Z. Zhang і співавт. довели, що серед пацієнтів із хронічною ХСН у 36,27% випадків спостерігається супутній НАСГ, наявність якого незалежно пов'язана з розміром фіброзу ЛШ і може прискорити та посилити прогресування СН [17].

Проте недостатньо вивченим залишається функціональний стан застійної печінки при хронічній серцевій недостатності (ХСН) у поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом (НАСГ).

Мета роботи — вивчення показників функціонального стану печінки у хворих на ХСН IIA стадії III ФК за класифікацією NYHA (New York Heart Association) залежно від наявності НАСГ.

Матеріали та методи

Було обстежено 72 хворих на артеріальну гіпертензію (АГ), ускладнену IIA стадією ХСН ФК III за класифікацією NYHA (New York Heart Association). Обстежені пацієнти були поділені на 2 групи: 36 хворих без НАСГ становили I групу, 36 хворих — із діагностованим НАСГ на стадії фіброзу F1-F2 (II група). Групу обстежених становили 31 (43,0%) чоловік і 41 (57,0%) жінка. Вік пацієнтів — від 45 до 74 років (середній вік — 66,9±5,4 року). Тривалість захворювання становила від 5 до 10 років, у середньому (5,7±3,6) року. Контрольну групу становили 20 практично здорових осіб відповідного віку і статі.

Діагноз ХСН встановлювали відповідно до клінічних проявів і Рекомендації Асоціації кардіологів України з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності (2017) [1] й міжнародних протоколів [2, 16]. Діагноз АГ встановлювали на підставі клінічної настанови за наказом МОЗ України від 24.05.2012 № 384 [6] та міжнародних протоколів [18, 19].

Діагноз НАСГ встановлювали відповідно до наказу Міністерства охорони здоров'я України № 826 від 06.11.2014 року «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги: неалкогольний стеатогепатит» [7], Адаптованої клінічної настанови «Неалкогольна жирова хвороба печінки» [5], Рекомендацій Європейської асоціації з вивчення печінки (EASL), Європейської асоціації з вивчення діабету (EASD), Європейської асоціації з вивчення ожиріння (EASO) [12].

Стадії фіброзу печінки оцінювали за показниками еластографії печінки, яку проводили на апараті Siemens ACUSON S2000 (Німеччина). З метою оцінки функціонального стану печінки проводили визначення в крові вмісту білірубіну, загального білка, альбуміну та активності ферментів: аланінамінотрансферази (АлАТ), аспартатамінотрансферази (АсАТ), лактатдегідрогенази (ЛДГ), лужної фосфатази (ЛФ), гамма-глутамілтранспептидази (ГГТП), холінестерази з використанням реактивів фірми «Діамеб», Intero, ltd, «Реагент» біохімічними методами. Оцінку ліпідограми проводили з визначенням вмісту в крові загального холестерину (ЗХ), тригліцеридів (ТГ), ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) з використанням стандартних тест-систем ферментативним методом. Вміст ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) розраховували за формулою W.T. Frieedeald: ЛПНЩ = ЗХ – (ЛПВЩ + ТГ/2,2).

Вміст С-реактивного протеїну (СРП), фактора некрозу пухлин альфа (ФНПα), NT-pro BNP у сироватці крові визначали методами імуноферментного аналізу з використанням наборів фірми Human Sex-depend test, тести Elisa (Німеччина).

Статистичне опрацювання отриманих результатів проводили з використанням програми Statistica 10 Enterprise x64 (Stat Soft, США). Вірогідність відмінності значень між незалежними величинами визначали за допомогою t-критерію Стьюдента, статистично вірогідними вважали результати при $p<0,05$. Проводили кореляційний аналіз показників з обрахунком коефіцієнта кореляції Пірсона — r.

Результати та обговорення

За результатами обстеження зміни функціонального стану печінки і помірна гепатомегалія спостерігалися в усіх хворих на ГХ, ускладнену ХСН ФК III за NYHA в поєднанні з НАСГ. У хворих

I групи печінка виступала з-під краю реберної дуги на (2,10±0,20) см, II групи — на (3,54±0,29) см (p<0,05). За результатами УЗД розміри печінки становили в пацієнтів I групи: права частка — 15,08±1,25 см, ліва частка — 5,79±0,48 см; у пацієнтів II групи — 16,12±1,34 см (p<0,05) та 6,27±0,55 см (p<0,05) відповідно.

Таблиця 1

Динаміка показників функціонального стану печінки за поєднання хронічної серцевої недостатності ФК III за NYHA і неалкогольного стеатогепатиту (M±m)

Показники	Здорові (n=20)	I група (n=36)	II група (n=36)
Білірубін, мкмоль/л	12,08±0,92	23,13±1,11*	26,65±1,10*#
Загальний білок, г/л	75,38±2,06	73,85±2,27	68,41±2,20
Альбумін, г/л	42,81±1,85	42,61±1,41	42,31±1,29#
АсАТ, ммоль/л×год	0,35±0,03	0,41±0,03*	0,76±0,04*#
АлАТ, ммоль/л×год	0,33±0,03	0,39±0,02*	0,85±0,05*#
ЛДГ, ммоль/л×год	2,01±0,17	2,70±0,15*	3,09±0,16*#
ГГТП, ммоль/л×год	2,25±0,17	2,95±0,20*	3,48±0,21*#
ЛФ, ммоль/л×год	1,16±0,08	1,80±0,13*	2,13±0,12*#
Холінестераза, ммоль/л×год	307,02±17,68	290,71±11,15	258,64±14,71*#

*Примітки: * — вірогідність відмінності показників у I і II групах від здорових осіб (p<0,05); # — вірогідність відмінності між показниками в I і II групах (p<0,05).*

Таблиця 2

Динаміка показників ліпідограми за поєднання хронічної серцевої недостатності ФК III за NYHA і неалкогольного стеатогепатиту (M±m)

Показники	Здорові (n=20)	I група (n=36)	II група (n=36)
ЗХ, ммоль/л	4,47±0,12	5,72±0,30*	6,65±0,42*#
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	1,92±0,10	3,14±0,22*	4,15±0,29*#
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,48±0,08	1,12±0,07*	0,89±0,04*#
ТГ, ммоль/л	1,51±0,07	2,25±0,19*	2,77±0,23*#

*Примітки: * — вірогідність відмінності показників у I і II групах від здорових осіб (p<0,05); # — вірогідність відмінності між показниками в I і II групах (p<0,05).*

Таблиця 3

Динаміка лабораторних показників субклінічного системного запалення та серцевої недостатності за поєднання хронічної серцевої недостатності ФК III за NYHA і неалкогольного стеатогепатиту (M±m)

Показники	Здорові (n=20)	I група (n=36)	II група (n=36)
СРП, мг/л	0,68±0,01	2,37±0,12*	5,36±0,34*#
ФНПα, пг/мл	9,18±0,32	28,65±1,53*	35,43±2,29*#
NT-pro BNP, пг/мл	77,24±2,56	249,35±12,70*	370,55±15,96*#

*Примітки: * — вірогідність відмінності показників у I і II групах від здорових осіб (p<0,05); # — вірогідність відмінності між показниками в I і II групах (p<0,05).*

В обстежених пацієнтів із ХСН зміни показників функціонального стану печінки були значнішими за наявності НАСГ (табл. 1). Зокрема, вміст білірубіну в пацієнтів II групи перевищував такий у пацієнтів I групи на 15,22% (p<0,05), активність АсАТ — на 85,37%, АлАТ — на 117,95%, ЛДГ — на 14,44%, ГГТП — на 17,97%, ЛФ — на 18,33% (p<0,05), що вказує на більшу вираженість цитолітичного і холестатичного синдромів за поєднаної патології. Активність холінестерази в пацієнтів II групи була меншою порівняно з таким показником у пацієнтів I групи на 11,03% (p<0,05), що вказує на зниження синтезуючої функції печінки в такої когорти пацієнтів.

У пацієнтів обох груп виявлена дисліпідемія за збільшенням вмісту загального холестерину, ХС ЛПНЩ, тригліцеридів і зменшенням ХС ЛПВЩ, за наявності НАСГ вона була більшою (табл. 2). Зокрема, у крові пацієнтів II групи вміст ЗХ перевищував такий показник у здорових осіб на 27,96% (p<0,05), у пацієнтів I групи — на 16,25% (p<0,05); ХС ЛПНЩ — на 73,96 і 32,16% відповідно (p<0,05); ТГ — на 83,44 і 23,11% відповідно (p<0,05), що може свідчити про несприятливий ефект НАСГ у досліджених пацієнтів.

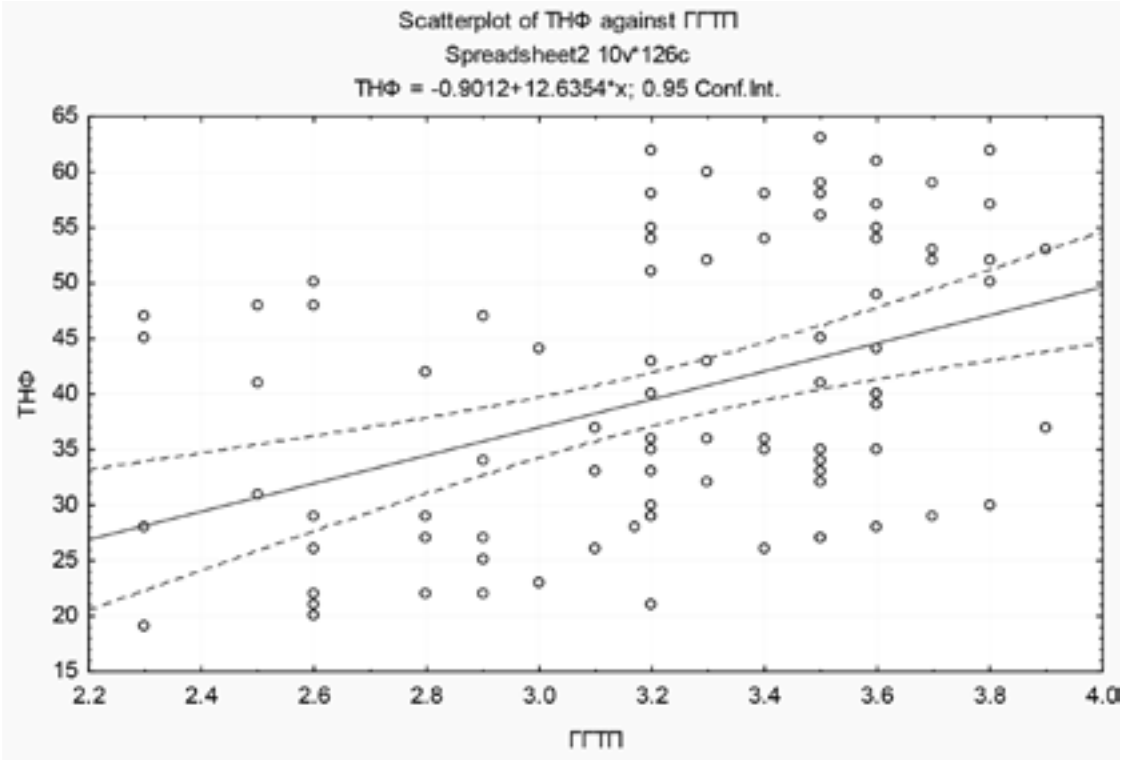
За результатами дослідження поєднаний перебіг ХСН із НАСГ супроводжувався значнішим субклінічним системним запальним процесом за збільшенням його лабораторних маркерів (табл. 3). Зокрема, вміст СРП у крові пацієнтів II групи перевищував такий показник у здорових осіб у 7,88 раза та в пацієнтів I групи — у 2,26 раза (p<0,05); вміст ФНПα — у 3,86 і 1,24 рази відповідно (p<0,05). У низці досліджень доведено, що збільшення рівня цитокінів є проявом субклінічного системного запалення і несприятливо впливає на перебіг НАСГ зі збільшенням ступеня фіброзу печінки [15, 18].

Такі зміни спостерігалися поряд зі збільшенням вмісту в крові NT-pro BNP: у пацієнтів II групи — у 4,79 раза порівняно зі здоровими особами (p<0,05); у пацієнтів II групи — у 3,23 раза відповідно (p<0,05).

Окрім того, за наявності НАСГ вміст NT-pro BNP був більшим порівняно з таким показником у пацієнтів без НАСГ на 48,61% (p<0,05), що засвідчує несприятливий вплив НАСГ на перебіг ХСН. Вчені Canada, J.M., Williams B. і співавтори довели взаємозв'язок ступеня фіброзу печінки при НАЖХП із наростанням діастолічної дисфункції лівого шлуночка [10, 20], а Ballestri S., Yoshihisa A. і співавтори, Zhang Z. і співавтори — зі збільшенням ризику серцево-судинних,

Рисунок

Регресійний зв'язок (r=+0,42; p<0,05) між рівнем ФНПα та показником активності гамма-глутамілтранспептидази в крові хворих на гіпертонічну хворобу із хронічною серцевою недостатністю на тлі неалкогольного стеатогепатиту; суцільна лінія — рівняння лінійної регресії, штрихова — 95% довірчий інтервал



судинних і аритмічних ускладнень та серцевої недостатності [8, 21, 22].

На основі проведеного статистичного аналізу нами було виявлено взаємозв'язок між активністю запального процесу за вмістом у крові ФНПα й порушенням функціонального стану печінки за збільшенням активності АлАТ і ГГТП (r=+0,61; r=+0,42 відповідно; p<0,05) (рис.) і зменшенням активності холінестерази (r= –0,42; p<0,05). Також виявлено вплив запального процесу на прогресування ХСН за кореляцією між ФНПα і NT-pro BNP (r=+0,73; p<0,05). Встановлено взаємозв'язок між порушенням функції печінки і ХСН за кореляцією між активністю АлАТ, ГГТП і вмістом NT-pro BNP (r=+0,55; r=+0,49 відповідно; p<0,05).

Такі виявлені кореляції засвідчують, на нашу думку, взаємообтяжливий вплив ХСН і НАСГ на перебіг коморбідної патології загалом.

Висновки

На підставі наведеного вище можна зробити такі висновки:

1. Поєднання ХСН ФК III за NYHA з НАСГ характеризується помірною гепатомегалією із цитолітичним, холестатичним синдромами, порушенням синтезуючої функції печінки та наростанням дисліпідемії.
2. Наявність НАСГ у пацієнтів із ХСН ФК III за NYHA сприяє посиленню субклінічного системного запального процесу за збільшенням у крові вмісту СРП і ФНПα і наростанню ХСН за показником NT-pro BNP.
3. За поєднання ХСН ФК III за NYHA і НАСГ виявлено взаємозв'язок між активністю запального процесу й порушенням функціонального стану печінки з помірними цитолітичним і холестатичним синдромами і зниженням синтезуючої функції печінки. Встановлено вплив запального процесу на прогресування ХСН за кореляцією між ФНПα і NT-pro BNP. Виявлено взаємообтяжливий вплив НАСГ і ХСН за кореляцією між активністю АлАТ, ГГТП і вмістом NT-pro BNP у пацієнтів із коморбідною патологією.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні ефективності й безпечності статинів у комплексній терапії пацієнтів із ХСН у поєднанні з НАСГ із відповідним титруванням дози залежно від функціонального стану печінки.

Список використаної літератури

1. *Воронков Л.Г., Амосова К.М., Дзяк Г.В., Жарінов О.Й., Коваленко В.М., Коркушко О.В та ін. Рекомендації Асоціації кардіологів України з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності (2017) // Укр. кард. журн. — 2018. — № 3. — С. 11-65.*
2. *Колеснікова О.В. Погляд на фіброз печінки у світлі розуміння сучасних механізмів його розвитку // Гастроентерологія. — 2019. — Т. 53 (2). — С. 67-76.*
3. *Фадєєнко Г.Д., Кушнір І.Е., Чернова В.М., Клочков В.К. Взаємозв'язок між рівнем сироваткових маркерів запалення та метаболічними порушеннями при неалкогольній жировій хворобі печінки // Сучасна гастроентерологія. — 2018. — № 5. — С. 7-12. Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/SGastro_2018_5_3*
4. *Федів О.І., Шевчук В.В. Вміст деяких цитокінів у крові при неалкогольному стеатогепатиті у хворих з метаболічним синдромом // Клінічна медицина: Матеріали міжнародної науково-практичної конференції «Сучасна фармацевтична наука та практика: традиції, інновації, пріоритети». — 2014. — 70. — С. 74-77.*
5. *Харченко Н.В., Ліщишина О.М., Анохіна Г.А., Бабак О.Я., Дорофєєв А.Е., Драгомирецька Н.В. та ін. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах «Неалкогольна жирова хвороба печінки» [Internet]. http://www.moz.gov.ua/docfiles/dod_akn_dn_20140616_2.pdf*
6. *Хобзей М.К., Нетяженко В.З., Божко Л.І., Вершигора А.В., Гідзинська І.М., Демченко Н.Ф та ін. Уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги: артеріальна гіпертензія, 2012. [Internet]. https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/384_2012ykpmd_ag.pdf*
7. *Хобзей М.К., Харченко Н.В., Ліщишина О.М., Анохіна Г.А., Бабак О.Я., Дорофєєв А.Е. та ін. Уніфікований клінічний протокол «Неалкогольний стеатогепатит». Наказ МОЗ України № 826 від 06.11.2014 року [Internet]. http://moz.gov.ua/docfiles/dn_20141106_0826_dod_ukp_nsg.pdf*
8. *Ballestri S., Lonardo A., Bonapace S., Byrne C.D., Loria P., Targher G. Risk of cardiovascular, cardiac and arrhythmic complications in patients with non-alcoholic fatty liver disease // World J. Gastroenterol. — 2014 Feb. — Vol. 20 (7). — P. 1724-45. doi: 10.3748/wjg.v20.i7.1724.*
9. *Bisaccia G., Fabrizio Ricci F., Mantini C., Tana C., Romani G.L., Schiavone C., Gallina S. Nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease phenotypes // SAGE Open Med. — 2020. — Vol. 8: [Internet]. doi: 10.1177/2050312120933804.*
10. *Canada J.M., Abbate A., Collen R., Billingsley H., Buckley L.F., Carbone S. et al. Relation of hepatic fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease to left ventricular diastolic function and exercise tolerance // Am. J. Cardiol. — 2019 Feb. — Vol. 123 (3). — P. 466-473. doi: 10.1016/j.amjcard.2018.10.027.*
11. *De Frutos F., Mirabet S., Collen R., Billingsley H., Buckley L.F., Carbone S. et al. Management of Heart Failure with Reduced Ejection Fraction after ESC2016 Heart Failure Guidelines: The Linx Registry // ESC Heart Fail. — 2020 Feb. — Vol. 7 (1). — P. 25-35. doi: 10.1002/ehf2.12567.*
12. *EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease (2016) // J. of Hepatology. — 2016 Jun. — Vol. 64 (6). — P. 1388-1402.*
13. *Hollenberg S.M., Stevenson L.W., Ahmad T., Amin V.J., Bozkurt B., Butler J. et al. 2019 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Risk Assessment, Management, and Clinical Trajectory of Patients Hospitalized With Heart Failure // J. Am. Coll. Cardiol. — 2019 Oct. — Vol. 74 (15). — P. 1966-2011.*
14. *Kasper P., Martin A., Lang S., Kütting F., Goeser T., Demir M. et al. NAFLD and cardiovascular diseases: a clinical review // Clin. Res. Cardiol. — 2020: [Internet]. https://doi.org/10.1007/s00392-020-01709-7*
15. *Miller A., McNamara J., Hummel S.L. Konerman MC, Tincopa MA. Prevalence and staging of non-alcoholic fatty liver disease among patients with heart failure with preserved ejection fraction // Sci. Rep. — 2020 Mar. — Vol. 10. — P. 12440: [Internet]. https://doi.org/10.1038/s41598-020-69013-y*
16. *Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., Bueno H., Cleland J.G.F., Coats A.J.S. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC // European Heart Journal. — 2016 Jul. — Vol. 37 (27). — P. 2129-2200. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128*
17. *Stahl E.P., Dhindsa D.S., Lee S.K., Sandesara P.B., Chalasani N.P., Sperling L.S. et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and the Heart: JACC State-of-the-Art Review // J. Am. Coll. Cardiol. — 2019 Mar 5. — Vol. 73 (8). — P. 948-963. doi: 10.1016/j.jacc.2018.11.050.*
18. *Unger T., Borghi C., Charchar F., Khan N.A., Poulter N.R., Prabhakaran D. et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines // Hypertension. — 2020 May. — Vol. 75. — P. 1334-1357. https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026*
19. *Williams B., Mancia G., Spiering W., Rosei E.A., Azizi M., Burnier M. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH) // European Heart Journal. — 2018 Sep. — Vol. 39(33). — P. 3021-3104. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339*
20. *VanWagner L.B., Wilcox J.E., Lewis C.E., Carr J.J., Rinella M.E. et al. Longitudinal Association of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease With Changes in Myocardial Structure and Function: The CARDIA Study // Journal of the American Heart Association. — 2020 Feb. — Vol. 9: [Internet]. https://doi.org/10.1161/JAHA.119.014279*
21. *Yoshihisa A., Sato Y., Yokokawa T., Sato T., Suzuki S., Oikawa M. et al. Liver fibrosis score predicts mortality in heart failure patients with preserved ejection fraction // ESC Heart Fail. — 2018 Apr. — Vol. 5. — P. 262-270. doi: 10.1002/ehf2.12222.*
22. *Zhang Z., Wang P., Guo F., Liu X., Luo T., Guan Y. et al. Chronic heart failure in patients with nonalcoholic fatty liver disease: Prevalence, clinical features, and relevance // J. Int. Med. Res. — 2018 Sep. — Vol. 46. — P. 3959-3969. https://doi.org/10.1177/0300060518782780 (2018)*

КОРЕКЦІЯ ДИСБІОЗУ ТОВСТОЇ КИШКИ ТА ЇЇ ВПЛИВ НА ДИНАМІКУ РІВНІВ ВІЛЬНИХ АМІНОКИСЛОТ У СИРОВАТЦІ КРОВІ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ ТА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-ГО ТИПУ

Є.С. Сірчак, В.Є. Барані, З.Й. Фабрі, С.С. Сірчак

ДВНЗ «Ужгородський національний університет»; медичний факультет, кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб

Резюме. Дисбіоз товстої кишки (ДТК) часто виникає при захворюваннях травного тракту, зокрема при хронічному панкреатиті (ХП).

Мета дослідження — дослідити ефективність різних схем корекції ДТК та її вплив на динаміку вільних амінокислот сироватки крові (ВАКСК) у хворих на ХП та цукровий діабет (ЦД) 2-го типу.

Матеріали та методи дослідження. Обстежено 82 хворих на ХП та ЦД 2-го типу. Усім обстеженим пацієнтам проведено загальноклінічні дослідження, аналіз калу на дисбіоз, а також визначення рівня ВАКСК. Хворих на ХП та ЦД 2-го типу розподілено на 2 групи залежно від методу корекції ДТК.

Результати та їх обговорення. Призначена терапія виявилась ефективною в обох групах обстежених хворих на ХП та ЦД 2-го типу на вираженість проявів ДТК. Нормалізація мікрофлори товстої кишки у хворих на ХП та ЦД 2-го типу супроводжувалась позитивною динамікою в рівнях ВАКСК. Встановлено зменшення показників метіоніну, валіну, цистеїну в пацієнтів обох досліджуваних груп. Звертає увагу більш виражена позитивна динаміка в рівнях таких амінокислот, як триптофан, тирозин, фенілаланін, аспарагін ($p<0,01$) переважно у хворих II групи.

Висновки. У хворих на ХП та ЦД 2-го типу встановлено ДТК переважно III та II ступенів, що супроводжується порушенням рівнів ВАКСК у цих пацієнтів. Комплексна терапія із використанням препарату Bacillus coagulans та вітамінів B_9 і B_{12} у поєднанні з B. infantis 35624 у хворих на ХП та ЦД 2-го типу є ефективним засобом для нормалізації ДТК, що, у свою чергу, супроводжується позитивною динамікою в рівнях ВАКСК (зменшенням показника метіоніну, валіну, цистеїну та збільшенням рівня триптофану, тирозину, фенілаланіну).

Ключові слова: хронічний панкреатит, цукровий діабет 2-го типу, дисбіоз, амінокислоти, лікування.

УДК: 616.345-008.87:616.36-003.826:616.379-008.64]-08
DOI: 10.31793/2709-7404.2021.2-1.39

© Є.С. Сірчак, В.Є. Барані, З.Й. Фабрі, С.С. Сірчак

Надійшла до редакції 02.03.2021

Адреса для листування (Correspondence): Івано-Франківський національний медичний університет, вул. Галицька, 2, м. Івано-Франківськ, 76018, Україна. E-mail: zdovado@ukr.net

Correction of dysbiosis of the colon and its influence on the dynamics of free amino acids levels in blood serum in patients with chronic pancreatitis and type 2 diabetes

Ye.S. Sirchak, V.Ye. Barani, Z.Yo. Fabri, S.S. Sirchak
SHEI «Uzhhorod National University», Department of Propedeutics of Internal Diseases

Abstract. **Introduction.** Intestinal dysbiosis (DB) often occurs in diseases of the digestive tract, in particular in chronic pancreatitis (CP). **The aim** of the study was investigate the effectiveness of various DB correction and its effect on the dynamics of serum free amino acids (SFAA) in patients with CP and type 2 diabetes mellitus (DM). **Materials and methods** of research. 82 patients with CP and type 2 diabetes were examined. All examined patients underwent general clinical studies, feces for dysbiosis, as well as determination of the level of SFAA. Patients with CP and type 2 diabetes are divided into 2 groups depending on the method of correction of DB. **Results** and discussion. Prescribed therapy was effective in both groups of examined patients with CP and type 2 diabetes on the severity of DB. Normalization of the intestinal microbiota in patients with CP and type 2 diabetes was accompanied by positive dynamics in the levels of SFAA. A decrease in the levels of methionine, valine, cysteine in patients of both study groups was found. Attention is drawn to the more pronounced positive dynamics in the levels of such amino acids as tryptophan, tyrosine, phenylalanine, asparagine ($p<0.01$), mainly in patients of group II. **Conclusions.** In patients with CP and type 2 diabetes, DB of mainly III and II degrees were found, which is accompanied by a violation of the levels of SFAA in these patients. Complex therapy with Bacillus coagulans and vitamin B_9, B_{12} in combination with B. infantis 35624 in patients with CP and type 2 diabetes is an effective means of normalizing of DB, which, in turn, is accompanied by positive dynamics in the levels of SFAA (decrease of methionine, valine, cysteine and increased levels of tryptophan, tyrosine, phenylalanine).

Keywords: chronic pancreatitis, diabetes mellitus type 2, dysbiosis, serum free amino acids, treatment.

Вступ

Дисбіоз кишечника часто виникає при захворюваннях органів травлення, у тому числі і при хронічному панкреатиті (ХП). Клініка ХП із супутнім дисбіозом товстої кишки (ДТК) ускладнюється посиленням синдрому кишкової диспепсії (метеоризм, бурчання, здуття живота, дискомфорт, відчуття тяжкості і розпирання, нестабільний стілець), синдрому порушення травлення (стеаторея, порушення всмоктування жиророзчинних вітамінів D і K, порушення водно-електролітного балансу), астено-вегетативного синдрому, зумовленого гіпо- й авітамінозом, диспротеїнемією, інтоксикацією [1, 2].

Сумація та потенціювання несприятливих факторів ризику та дія етіологічних чинників сприяють зростанню захворюваності на панкреатит (ХП), а також прогресуванню зовнішньосекреторної недостатності (ЗСН) підшлункової залози (ПЗ), розвитку мальдигестії, мальабсорбції, трофологічної недостатності хворих із порушенням усіх видів обміну [3-5].

Цукровий діабет — особливе захворювання, на тлі якого відзначається зростання коморбідних патологій. При ЦД порушуються всі види обміну речовин, у результаті чого так чи інакше уражуються всі органи і системи організму, у тому числі й система органів травлення (стравохід, шлунок, кишечник, печінка, підшлункова залоза) [6].

Проведені дослідження ланок патогенезу ХП за умов ізольованого перебігу та різноманітної коморбідності доводять важливу роль системного запалення, дисбалансу про- та протизапальних цитокінів, чинників протеїназоінгібіторної системи, порушення оксидантно-антиоксидантного гомеостазу, що сприяє розвитку ендогенної інтоксикації, яка зростає на тлі супровідного ДТК із формуванням порушень ліпідного та білкового спектра крові, дисбалансу білкових та вуглеводно-білкових компонентів, амінокислотних резервів організму [3-5].

Отже, дослідження вітамінного забезпечення організму при дисбіозі кишечника у хворих на ХП, особливо при його поєднанні із ЦД 2-го типу, є актуальним питанням у хворих із коморбідними станами.

Мета дослідження — дослідити ефективність різних схем корекції ДТК та її вплив на динаміку вільних амінокислот сироватки крові (ВАКСК) у хворих на ХП та ЦД 2-го типу.

Наукове дослідження є фрагментом держбюджетної теми кафедри хірургічних хвороб та кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб медичного факультету ДВНЗ УжНУ № 851 «Механізми формування ускладнень при захворюваннях печінки та підшлункової залози, методи їх лікування та профілактики» (номер державної реєстрації: 0115U001103), а також наукової теми кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб «Поліморбідна патологія при захворюваннях органів травлення, особливості патогенезу, можливості корекції» (номер державної реєстрації 0118U004365).

Матеріали та методи

Під нашим спостереженням на стаціонарному лікуванні в ендокринологічному та гастроентерологічному КНП ЗОКЛ ім. А. Новака ЗОР, у хірургічному відділенні № 1 Мукачівської центральної районної лікарні ім. Святого Мартина, а також на амбулаторно-диспансерному спостереженні в дільничного сімейного лікаря за місцем проживання перебувало 82 хворих на ХП та ЦД 2-го типу.

Серед обстежених чоловіків було 49 (59,8%), жінок — 33 (40,2%). Середній вік становив 49,7±5,3 року. До контрольної групи увійшло 20 практично здорових осіб (11 чоловіків (55,0%), 9 жінок (45,0%)). Середній вік становив 45,2±5,1 року.

Усі дослідження виконувались за згодою пацієнтів, а методика їх проведення відповідала Гельсінській декларації прав людини 1975 р. та її перегляду 1983 р., Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину та законодавству України.

Усім обстеженим пацієнтам проведено загальноклінічні, антропометричні, інструментальні та лабораторні методи дослідження. Для верифікації діагнозу звертали увагу на характер скарг, анамнез захворювання. Усім пацієнтам виконано ультразвукове дослідження органів черевної порожнини за загальноприйнятою методикою. У сироватці крові проведено стандартні загальні та біохімічні дослідження з акцентом на показники вуглеводного обміну (глюкози, інсуліну, глікозильованого гемоглобіну (HbA1c,%), тесту на порушення толерантності до глюкози).

Дослідження якісного і кількісного складу мікрофлори товстої кишки (МТК) до та після проведеного лікування проводили методом посіву десятикратних розведень (10^{-1}-10^{-9}) фекалій на стандартний набір селективних і диференціально-діагностичних поживних середовищ для виділення аеробних і анаеробних мікроорганізмів. Ступінь дисбіозу товстої кишки оцінювали за класифікацією Куваєвої І.Б., Ладодо К.С. (1991).

Кількісне визначення рівня ВАКСК проводили за методом обернено-фазової високоефективної рідинної хроматографії в ізократичному режимі елюювання з електрохімічним детектуванням (І.Н. Краснова та ін., 2000). Для хроматографії використовували рідинний хроматограф («Міліхром», Росія) з електрохімічним детектором [7].

Діагноз ХП встановлювали відповідно до марсельсько-римських критеріїв (1989) із доповненнями Я.С. Циммермана (1995) та уточненнями МКХ-10. Для вивчення зовнішньосекреторної функції (ЗСН) ПЗ проводилось копрологічне дослідження, визначався рівень амілази сироватки крові та фекальної еластази-1, а також використовували ^{13}С-змішаний тригліцеридний (^{13}С-ЗТДТ) та ^{13}С-амілазний дихальні тести (^{13}С-АДТ).

Надання медичної допомоги обстеженим хворим на ЦД проводили згідно з клінічними протоколами МОЗ України та локальними протоколами. Діагноз ЦД 2-го типу встановлено згідно з рекомендаціями IDF (2005), а також з урахуванням критеріїв уніфікованого клінічного протоколу (наказ МОЗ України від 21.12.2012 № 1118) [8, 9]. Ступінь важкості ЦД 2-го типу оцінювали за рівнем HbA1c (норма — до 6,0%).

На тлі базисної терапії, що спрямована на нормалізацію рівня цукру в сироватці крові (переважно метформін в індивідуальному дозуванні), а також проявів ЗСН ПЗ (індивідуально підібрана доза поліферментних препаратів, інгібітори протонної помпи, селективні спазмолітики), для корекції ДТК хворим призначено ципрофлоксацин по 500 мг 2 рази на добу протягом 7 днів. Хворих на ХП та ЦД 2-го типу розподілено на 2 групи залежно від методу корекції ДТК: до І групи увійшло 42 хворих на ХП та ЦД 2-го типу, що отримували

комплексний препарат Лактовіт форте (фірми «Мілі Хелскере Лімітед», Велика Британія), до складу якого входять фолієва кислота (1,5 мг), вітамін B_{12} (15 мкг), Lactic Acid Bacillus (Bacillus coagulans (Lb. sporogenes)) (120 мільйонів спор) по 2 капсули 2 рази на добу протягом 2 місяців; II групу становили 40 хворих на ХП та ЦД 2-го типу, які додатково до Лактовіт форте отримували препарат Bifidobacterium infantis (B. infantis) 35624 — Альфлорекс (фірми Biocodex) по 1 капсулі 1 раз на добу протягом 2 місяців.

Аналіз і обробка результатів обстеження хворих здійснювалися за допомогою комп'ютерної програми STATISTICA 10.0 (фірми StatSoft Inc, USA) з використанням параметричних та непараметричних методів оцінки отриманих результатів.

Результати та обговорення

За даними результатів клініко-лабораторних та інструментальних методів обстеження у всіх обстежених нами хворих діагностовано ХП, що проявлялось порушенням ЗСН ПЗ (за даними копрологічного дослідження, змін рівня амілази в сироватці крові, фекальної еластази-1, даних ^{13}C-ЗТДТ та ^{13}C-АДТ). Також у всіх обстежених нами пацієнтів встановлено ЦД 2-го типу переважно легкого та середнього ступеня важкості, а саме відсутність гіпоглікемічних реакцій (рівень глюкози в крові натще — не вище ніж 8,5 ммоль/л, після їди — не вище ніж 10 ммоль/л, показник HbA1c — не перевищував 7,0%).

Аналіз даних мікробіологічного дослідження фекалій в обстежених хворих на ХП та ЦД 2-го типу до лікування вказує на виражені зміни в кількісному та якісному складі МТК. У всіх хворих до лікування встановлено зниження рівня представників анаеробної флори: біфідобактерій — нижче ніж 10^7, лактобактерій — нижче ніж 10^6, що супроводжувалось підвищенням кількості патогенної мікрофлори в товстій кишці: підвищення кількості *Klebsiella* (до 3,88±0,24 lg КОУ/г), *Proteus* (до 2,75±0,17 lg КОУ/г), *Clostridium* (до 5,34±0,11 lg КОУ/г), патогенних *Staphylococcus* (до 4,90±0,14 lg КОУ/г), грибів роду *Candida* (до 4,14±0,18 lg КОУ/г).

Призначена терапія виявилась ефективною в обох групах обстежених хворих на ХП та ЦД 2-го типу на вираженість проявів ДТК. Поряд із цим слід відзначити, що одночасне використання комбінованого пробіотика, до складу якого входять Bacillus coagulans та вітаміни B_9 і B_{12}, у поєднанні з препаратом B. infantis 35624 виявилось більш ефективним, про що свідчить збільшення на 19,2% кількості пацієнтів у II групі, у яких після курсу проведеного лікування не встановлено явища ДТК ($p<0,05$). Також серед обстежених II групи на 6,3% рідше визначали після лікування ДТК II ступеня (табл. 1).

Подальший аналіз отриманих даних вказує на порушення рівнів ВАКСК у хворих на ХП та ЦД 2-го типу. Виявлені зміни до проведеного комплексного лікування характеризувались переважним статистично достовірним зменшенням рівнів триптофану, тирозину, фенілаланіну, аспарагіну ($p<0,01$), а також аргініну ($p<0,05$) та лізину в обох групах обстежених пацієнтів. Паралельно визначали статистично достовірне збільшення показника метіоніну ($p<0,01$), валіну, цистеїну, орнітину ($p<0,05$) та незначне збільшення показника ізолейцину, лейцину (табл. 2).

Нормалізація мікрофлори товстої кишки у хворих на ХП та ЦД 2-го типу супроводжувалась позитивною динамікою в рівнях ВАКСК. У хворих I та II груп майже в однаковому ступені вираженості встановлено зменшення показників таких амінокислот, як метіонін (до 29,44±1,22 нмоль/мл у хворих I групи та до 26,15±0,89 нмоль/мл у хворих II групи — $p<0,01$), валін (до 222,14±5,23 нмоль/мл у хворих I групи та до 218,16±6,77 нмоль/мл у хворих II групи — $p<0,05$), цистеїн (до 181,12±8,26 нмоль/мл у хворих I групи та до 180,55±6,32 нмоль/мл у хворих II групи — $p<0,05$).

Звертає увагу більш виражена позитивна динаміка в рівнях таких амінокислот, як триптофан, тирозин, фенілаланін, аспарагін

Таблиця 1

Динаміка вираженості ДТК у хворих на ХП та ЦД 2-го типу на тлі комплексного лікування

Ступінь ДТК	Обстежені хворі на ХП та ЦД 2-го типу			
	I група (n=42)		II група (n=40)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
0 ступінь	-	33,3%	-	52,5%*
I ступінь	19,0%	42,9%*	15,0%	30,0%
II ступінь	28,6%	23,8%	35,0%	17,%
III ступінь	52,4%	-	50,0%	-

*Примітка: показники у хворих I групи після лікування достовірно відрізняються від таких показників у хворих II групи: * — $p<0,05$.*

(p<0,01), переважно у хворих II групи, які до комплексного препарату Bacillus coagulans та вітамінів B_9, B_{12} додатково отримували препарат B. infantis 35624.

Таким чином, проведені нами дослідження дозволяють встановити, що у хворих на ХП та ЦД 2-го типу визначаються виражені зміни в мікробному складі товстої кишки, а саме ДТК переважно III та II ступенів. Комплексна терапія із використанням одночасно двох пробіотичних препаратів є ефективним засобом для нормалізації мікробного пейзажу товстої кишки, що також супроводжується нормалізацією ВАКСК.

Проведені численні експериментальні дослідження продемонстрували, що пероральний прийом Bifidobacterium infantis збільшує рівень триптофану — попередника серотоніну — у плазмі щурів, що вказує на те, що штам може мати потенціал як антидепресант [10, 11]. Результати наших досліджень також вказують на високу ефективність комплексного використання B. infantis 35624 в поєднанні з Bacillus coagulans та вітамінами B_9 і B_{12} не тільки на стан мікрофлори товстої кишки, а й на рівні ВАКСК у хворих на ХП та ЦД 2-го типу. Проте потрібні подальші дослідження для визначення більш чітких терапевтичних можливостей у хворих із коморбідною патологією.

Висновки

На підставі наведеного вище можна зробити такі висновки:

1. У хворих на ХП та ЦД 2-го типу встановлено ДТК переважно III та II ступенів, що супроводжується порушенням рівнів ВАКСК у цих пацієнтів.
2. Комплексна терапія із використанням препарату Bacillus coagulans та вітамінів B_9 і B_{12} у поєднанні з B. infantis 35624 у хворих на ХП та ЦД 2-го типу є ефективним засобом для нормалізації ДТК, що, у свою чергу, супроводжується позитивною динамікою в рівнях ВАКСК (зменшенням показника метіоніну, валіну, цистеїну та збільшенням рівня триптофану, тирозину, фенілаланіну).

Таблиця 2

Динаміка рівнів ВАКСК в обстежених хворих на ХП та ЦД 2-го типу на тлі лікування і контрольної групи

Амінокислоти, нмоль/мл	Контрольна група (n=20)	Обстежені хворі на ХП та ЦД 2-го типу	
		I група (n=42)	II група (n=40)
		M±m	
Цистеїн (Cys)	до лікування	241,23±7,57*	248,48±5,89*
176,13±7,11	після лікування	181,12±8,26^{+}	180,55±6,32^{+}
Орнітин (Orn)	до лікування	288,16±7,06*	292,15±8,15*
239,44±6,71	після лікування	265,12±8,00	244,13±8,23^{+}
Лізин (Lys)	до лікування	261,11±5,05	257,01±7,89
272,15±7,11	після лікування	271,14±7,19	270,17±5,01
Гістидин (His)	до лікування	87,15±3,12	87,21±2,15
89,85±3,62	після лікування	91,23±2,88	90,21±1,77
Аргінін (Arg)	до лікування	74,17±3,15*	72,56±3,11*
96,12±2,23	після лікування	87,15±2,22	96,11±3,04^{+}
Аспарагін (Asp)	до лікування	4,21±0,42**	4,18 ±0,27**
8,89±0,31	після лікування	6,35±0,55^{+}	7,34±0,41$^{++,\wedge}$
Серин (Ser)	до лікування	110,70±7,01	109,56±7,12
120,14±4,17	після лікування	115,12±2,18	117,13±5,09
Гліцин (Gly)	до лікування	280,10±8,05	278,12±7,45
277,90±5,12	після лікування	277,15±6,22	279,45±6,09
Глутамін (Gln)	до лікування	521,47±7,16	525,23±7,56
510,17±5,62	після лікування	515,50±5,69	512,78±6,22
Треонін (Thr)	до лікування	147,29±4,21	146,75±5,44
167,15±6,08	після лікування	161,11±5,15	169,79±4,19
Аланін (Ala)	до лікування	396,10±6,80	394,20±7,00
418,19±7,06	після лікування	413,67±5,77	419,00±5,15
Пролін (Pro)	до лікування	185,06±4,24*	187,22±8,09*
147,15±5,60	після лікування	166,12±8,14	149,23±5,77^{+}
Тирозин (Tyr)	до лікування	42,11±2,14**	40,17±1,89**
64,60±1,53	після лікування	48,26±2,77	60,15±1,99$^{++,\wedge}$
Триптофан (Trp)	до лікування	23,17±1,41**	24,15±1,88**
58,54±1,13	після лікування	34,26±1,70	54,13±2,10$^{++,\wedge}$
Метіонін (Met)	до лікування	48,50±1,14**	49,51±1,07**
25,17±0,88	після лікування	29,44±1,22^{++}	26,15±0,89^{++}
Валін (Val)	до лікування	268,59±7,22*	274,16±6,12*
219,24±8,17	після лікування	222,14±5,23^{+}	218,16±6,77^{+}
Фенілаланін (Phe)	до лікування	46,32±2,67**	45,22±2,89**
83,22±3,55	після лікування	55,28±2,07	78,17±8,13 $^{++,\wedge}$
Лейцин (Leu)	до лікування	134,21±3,15	132,71±6,78
125,16±5,23	після лікування	126,11±4,26	124,15±5,88
Ізолейцин (ILeu)	до лікування	145,10±6,22	147,28±4,50
119,18±5,67	після лікування	122,10±4,55	119,89±7,11

*Примітки: показники у хворих I та II груп до лікування достовірно відрізняються від таких показників контрольної групи: * — p<0,05; ** — p<0,01; різниця між показниками у хворих у межах груп після лікування достовірна: $^{+}$ — p<0,05; $^{++}$ — p<0,01; різниця між показниками у хворих I та II груп після лікування достовірна: ^ — p<0,05.*

Список використаної літератури

1. *Kocaba Yu.Ya., Babinec L.S. Topical aspects of the use of probiotics in colonic dysbiosis // Family medicine. — 2018. — Vol. 4 (78). — P. 85-87. (in Ukrainian)*
2. *Larin A.S., Tkach S.M. Phatogenetocheskaja rol kisechnogo disbioza v razvitii ozhirenia, insulinorezistentnosti I sacharnogo diabeta 2 tipa. Health of Ukraine // Thematic number. Gastroenterology. Hepatology. Coloproctology. — 2016. — Vol. 2 (40). — P. 20-21. (in Russian)*
3. *Huhlina O.S., Dudka I.V., Dudka T.V., Smandich V.S. Clinical efficacy of Antral® in patients with chronic pancreatitis // Health of Ukraine. — 2020. — Vol. 3. — P. 17. (in Ukrainian)*
4. *Raksha N.G., Halenova T.I., Vovk T.B., Sukhodolia S.A., Beregova T.V., Ostapchenko L.I. Proteolitic imbalance as a key factor of the development of chronic pancreatitis with and without type 1 diabetes mellitus // Visnik problem biologii i medicine. — 2019. — Vol. 3 (152). — P. 186-191. (in Ukrainian) DOI 10.29254/2077-4214-2019-3-152-186-191.*
5. *Hristich T.M., Hontsariuk D.O. Etiological factors which from the chronical pancreatitis // Zdobutki klinichnoji I eksperimentalnoji medicine. — 2018. — Vol. 3. — P. 20-27. (in Ukrainian) DOI 10.11603/1811-2471.2018.v0.i3.9221.*
6. *Fadejenko G.D., Chernishov V.A. Defeat of the gastroduodenal area in patients with diabetes mellitus: clinical and population aspects // Medicine of Ukraine. — 2011. — Vol. 7 (153). — P. 48-50. (Ukranian)*
7. *Krasnova I.N., Karpova L.A., Cherkas Yu.V. Opredelenije aminokislot v sivorotke krovi cheloveka metodom obrachenno-fazovoj visokoeffektivnoj zhidkostnoj chromatografii v rezhime izokraticheskogo eljuirovanija // Zhurnal analiticheskoj chimii. — 2000. — Vol. 55 (1). — P. 66-74. (in Russian)*
8. *Hobzej M.K., Guljchij M.V., Stepanenko A.V. et al. Type 2 Diabetes Mellitus. Unified clinical protocol for primary and secondary (specialized) medical care. — Kijiv, 2012. — 118 p. (in Ukrainian). http://ukrgastro.com.ua/klinichni-protokoli-ta-nastanovi/*
9. *Hobzej M.K., Matyuha L.F., Netjazhenko V.Z. et al. Type 2 Diabetes Mellitus. Adapted clinical guideline based on evidence. — Kijiv, 2012. — 343 p. (in Ukrainian). http://ukrgastro.com.ua/klinichni-protokoli-ta-nastanovi/*
10. *Caroline P., Brietzke E., Rosenblat J.D. et al. Probiotics for the treatment of depressive symptoms: An anti-inflammatory mechanism? // Brain. Behavior and Immunity. — 2018. Jul 18. pii: S0889-1591(18)30304-0. DOI: 10.1016/j.bbi.2018.07.006.*
11. *Desbonnet L., Garrett L., Clarke G., Kiely B., Cryan J.F., Dinan T.G. Effects of the probiotic Bifidobacterium infantis in the maternal separation model of depression // Neuroscience. — 2010. — Vol. 170 (4). — P. 1179-1188. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2010.08.005.*

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ З ФУНКЦІОНАЛЬНИМ СТАНОМ ПЕЧІНКИ У ХВОРИХ НА МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ ІЗ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2-ГО ТИПУ

Н.В. Скрипник, Т.В. Романів, Т.І. Власюк, І.В. Гудз

Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ

Резюме. Одним із патогенетичних механізмів розвитку інсулінорезистентності (ІР) при цукровому діабеті (ЦД) 2-го типу є формування неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП). ЦД і патологію печінки можна вважати взаємопов'язаними процесами. **Метою** роботи була оцінка індикаторних, секреторних та екскреторних ферментів сироватки крові в розвитку ІР у хворих на метаболічний синдром (МС) із ЦД 2-го типу. Проведено розподіл хворих на МС із ЦД 2-го типу залежно від наявності неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ): група хворих із НАСГ — 211, група хворих без НАСГ — 119. Із метою визначення значущості ступеня ІР у формуванні метаболічних ланок патогенезу ІР нами проведено також розподіл обстежених хворих на групи залежно від ступеня підвищення показника ІР — HOMA-IR. До групи хворих, у яких встановлено I ступінь ІР (HOMA-IR від 4,0 до 20,0), увійшли 49 (29%) осіб (група I ст. IR). До групи хворих, у яких було встановлено II ступінь ІР (HOMA-IR від 20,0 до 50,0), увійшли 79 (47%) осіб (група II ст. IR). До групи хворих, у яких було встановлено III ступінь ІР (HOMA-IR понад 50,0), увійшли 40 (24%) хворих (група III ст. IR). У хворих на МС із ЦД 2-го типу з НАСГ виявлено підвищення в сироватці крові рівнів аланінамінотрансферази, сорбітолдегідрогенази, аргінази, лактатдегідрогенази, лужної фосфатази та зниження вмісту холінестерази, що свідчить про зниження дезінтоксикаційної та синтетичної функції печінки, наявність цитолізу та порушення процесів глікогенізації, особливо при формуванні ІР високого (III) ступеня. Отримані нами дані свідчать про зв'язок інсулінорезистентності з поглибленням явищ ушкодження гепатоцитів, пригніченням синтетичної функції гепатоцитів, зниженням дезінтоксикаційної функції печінки, процесами гліколізу, предикторами некрозу гепатоцитів при НАСГ на тлі МС із ЦД 2-го типу. Крім того, отримані нами дані свідчать про зв'язок компенсації вуглеводного обміну у хворих на МС із ЦД 2-го типу з функціональним станом печінки.

Ключові слова: метаболічний синдром, цукровий діабет 2-го типу, інсулінорезистентність, неалкогольна жирова хвороба печінки.

УДК: 616-071+616.36+616-056.52+616.379-008.64
DOI: 10.31793/2709-7404.2021.2-1.45

© Н.В. Скрипник, Т.В. Романів, Т.І. Власюк, І.В. Гудз

Надійшла до редакції 05.03.2021

Адреса для листування (Correspondence): Івано-Франківський національний медичний університет, вул. Галицька, 2, м. Івано-Франківськ, 76018, Україна. E-mail: zdovado@ukr.net

Relationship between insulin resistance and liver function in patients with metabolic syndrome with type 2 diabetes

N.V. Skrypnyk, T.V. Romaniv, T.I. Vlasiuk, I.V. Gudz
Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk

Abstract. One of the pathogenetic mechanisms of the development of insulin resistance (IR) in type 2 diabetes mellitus (type 2 DM) is the formation of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). DM and liver pathology can be considered as interrelated processes. **The aim** of the study was to evaluate the indicator, secretory and excretory enzymes of blood serum in the development of IR in patients with metabolic syndrome (MS) with type 2 DM. The distribution of patients with MS with type 2 DM was carried out, depending on the presence of non-alcoholic steatohepatitis (NASH): a group of patients with NASH — 211, a group of patients without NASH — 119. In order to determine the significance of the degree of IR in the formation of metabolic links in the pathogenesis of IR, we also divided the examined patients into groups, depending on the degree of increase in the IR — HOMA IR. The group of patients with established I degree of IR (HOMA IR from 4.0 to 20.0) included 49 patients (29%) (group I of IR). The group of patients with established II degree of IR (HOMA IR from 20.0 to 50.0) included 79 patients (47%) (group of II degree IR). The group of patients with established III degree of IR (HOMA IR more than 50.0) included 40 patients (24%) (group III of IR). In patients with MS with type 2 DM with NASH, an increase in serum levels of alanine aminotransferase, sorbitol dehydrogenase, arginase, lactate dehydrogenase, alkaline phosphatase and a decrease in cholinesterase, which indicates a decrease of detoxification and synthetic function of the liver, the presence of cytolysis and disruption of glycogenization processes, especially in the formation of high (III) degree IR. The data, obtained by us, indicate the relationship of insulin resistance with the deepening of the effects of hepatocyte damage, inhibition of the synthetic function of hepatocytes, decreased detoxification function of the liver, glycolysis processes, predictors of necrosis of hepatocytes in NASH on the background of MS with type 2 DM. In addition, the data, obtained by us, indicate a link between the compensation of carbohydrate metabolism in patients with MS with type 2 DM with the functional state of the liver.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, metabolic syndrome, insulin resistance, nonalcoholic fatty liver disease.

Вступ

Метаболічний синдром (МС) — це мультифакторний симптомокомплекс, зумовлений генетичними, гемодинамічними, нейрогуморальними зрушеннями та способом життя людини. Перелік метаболічних порушень, що включаються в поняття МС, постійно змінювався впродовж останніх 15-20 років. На сьогодні ще немає єдиного загальноприйнятого визначення МС. Сучасна ідентифікація МС здійснюється відповідно до рекомендацій ВООЗ 1998 р., рекомендацій Третього звіту групи експертів із виявлення, оцінки та лікування гіперхолестеролемії в дорослих і дітей у межах національної освітньої програми США (2001). У 2005 році Міжнародна діабетична федерація (IDF) презентувала своє нове визначення МС [2]. Клініка МС зумовлена його основними проявами — ожирінням, АГ, дисліпідемією, інсулінорезистентністю (ІР) та захворюваннями, які асоційовані з нею: захворюванням серця і судин, полікістозом яєчників, апное уві сні, неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП), деякими формами раку [1]. Згідно з даними IDF, поширеність ЦД 2-го типу у 2019 році оцінюється в 9,3% (463 млн), до 2030 року вона зросте до 10,2% (578 млн), а у 2045-му становитиме 10,9% (700 млн) [11,13]. Основним патогенетичним механізмом розвитку та прогресування первинного неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) є порушення вуглеводного обміну, периферійна ІР тканин, гіперглікемія, гіпер- та дисліпідемія, які, у свою чергу, призводять до розвитку НАСГ, гіпоксії та прискорення апоптозу гепатоцитів, порушення процесів метаболізму й прогресування печінково-клітинної недостатності [8, 9]. Перше місце серед причин розвитку НАЖХП та прогресування її до цирозу печінки (ЦП), згідно з даними Th. Poynard, V. Ratziu, посідає

синдром ІР [3, 12]. Прогресуючий перебіг ЦД найчастіше супроводжується розвитком НАСГ (34-88%), метаболічний синдром відзначається у 20-81% випадків [7]. Поширеність НАЖХП при МС становить 10% (600 млн). НАСГ найчастіше виникає за прогресуючого перебігу ЦД 2-го типу (34-88%) та МС (20-81%) [4, 6, 7]. Ожиріння, ЦД 2-го типу та гіперліпідемія або їх комбінації найчастіше сприяють розвитку цієї патології, оскільки всі ці патологічні стани об'єднує синдром ІР [5]. НАЖХП у хворих на ожиріння трапляється в 4,6 раза частіше, ніж у популяції [10]. При всій різноманітності встановлених аспектів патогенетичні механізми первинної НАЖХП залишаються недостатньо вивченими. У літературі недостатньо робіт, у яких би комплексно досліджувалися параметри ІР тканин у взаємозалежності із стеатозом печінки, гіпер- та дисліпідемією, проявами основних клінічних синдромів НАСГ.

Мета роботи. Оцінка індикаторних, секреторних та екскреторних ферментів сироватки крові в розвитку інсулінорезистентності у хворих на МС із ЦД 2-го типу.

Матеріал і методи

Відповідно до мети та завдань дослідження групу обстежених становили 330 хворих на МС із ЦД 2-го типу, які перебували на стаціонарному лікуванні в ендокринологічному відділенні Івано-Франківської ОКЛ, і 30 практично здорових осіб (ПЗО), які становили групу контролю. Для виявлення ознак МС в обстежених осіб використовувались критерії IDF (2005). Відповідно до структури роботи в контрольованому клінічному дослідженні хворих на МС із ЦД 2-го типу використовували елементи типологічної вибірки (стратифікаційної рандомізації). Проведено розподіл хворих на МС із ЦД 2-го типу залежно від наявності НАСГ: група хворих із НАСГ — 211, група хворих без НАСГ — 119. Із метою визначення значущості ступеня ІР у формуванні метаболічних ланок патогенезу ІР нами проведено також розподіл обстежених хворих на групи залежно від ступеня підвищення показника ІР — HOMA-IR. До групи хворих, у яких встановлено І ступінь ІР (HOMA-IR від 4,0 до 20,0), увійшли 49 (29%) осіб (група І ст. IR). До групи хворих, у яких було встановлено ІІ ступінь ІР (HOMA-IR від 20,0 до 50,0), увійшли 79 (47%) осіб (група ІІ ст. IR). До групи хворих, у яких було встановлено ІІІ ступінь ІР (HOMA-IR понад 50,0), увійшли 40 (24%) осіб (група ІІІ ст. IR). Ступінь ІР встановлювали за величиною обводу талії (ОТ), індексами ІР: індексом HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance) та індексом Caro. Показник HOMA-IR обчислювався за формулою: HOMA-IR=глюкоза крові натще (ммоль/л)×інсулін крові натще (мкОД/л)/22,5 [Matthew D.R., 1985]; індекс Caro обчислювався за формулою: співвідношення: глюкоза (ммоль/л)/інсулін (мкОД/л) [Caro A.A., 2004]. Використовуючи показники ІМТ, ступінь загального ожиріння оцінювали згідно з рекомендаціями ВООЗ (1997) та Міжнародної діабетичної федерації (2005). ІМТ вважали за норму — менше ніж 24 кг/м^2; ОТ — менше ніж 80 см у жінок, менше ніж 94 см у чоловіків; показник HOMA-IR, який у нормі не перевищує 2,77; індекс Caro, який у нормі перевищує 0,33. Обов'язковий обсяг лабораторних досліджень включав: загальний клінічний аналіз крові та сечі, проводилось дослідження глюкози крові натще та постпрандіальної глікемії, глікемічного профілю крові глюкозооксидазним методом за допомогою апарата «Екзан», біохімічних тестів (загальний білірубін, ліпідний спектр крові, активність ферментів: аланінамінотрансферази (АлАТ), аспартатамінотрансферази (АсАТ), лужної фосфатази (ЛФ), вміст у крові сечовини, креатиніну, які визначалися за допомогою уніфікованих методик, затверджених МОЗ України). Активність сорбітолдегідрогенази (СДГ) визначали за зміною екстинцій НАД-Н при 366 нм за одиницю часу спектрофотометричним методом. Визначення активності аспартатамінотрансферази (АсАТ), аланінамінотрансферази (АлАТ), лактатдегідрогенази (ЛДГ), аргінази (АРГ), холінестерази (ХЕ) проводили діагностичними наборами чеської фірми Lachema на спектрофотометрі Сф-46. Активність лужної фосфатази (ЛФ) визначали наборами реактивів «Філіпс-Діагностика».

Концентрацію ендогенного інсуліну (ЕІ) визначали набором реактивів DRG (USA), методом імуноферментного аналізу в імунологічній лабораторії Івано-Франківської обласної клінічної лікарні з використанням аналізатора Stat Fax-303. Глікований гемоглобін (HbA1c) визначали хроматографічним методом за допомогою тест-системи (повністю автоматизованого аналізатора) для визначення вмісту гемоглобіну D-10TM компанії Bio-Rad (USA). Для визначення наявності структурних змін печінки застосовували ультразвукове дослідження на апараті Elegra Simens Medicol Systems (№ SS N4322), оцінку ступеня стеатозу печінки здійснювали за класифікацією С.С. Бацкова (1995). Статистичну

обробку одержаних результатів проведено з використанням пакета статистичного аналізу даних STATISTICA на персональному комп'ютері Pentium-IV та із застосуванням параметричних і непараметричних методів оцінки отриманих результатів.

Результати та їх обговорення

Серед 330 обстежених нами хворих у 211 (64%) була встановлена жирова хвороба печінки (ЖХП) — неалкогольний стеатогепатит (НАСГ). На підставі проведених досліджень серед хворих на МС із ЦД 2-го типу домінувала вікова група від 45 до 60 років, до складу якої входив 191 (58%) пацієнт, із них 75 (39%) чоловіків та 116 (61%) жінок. У віці до 45 років — 37 (11%) хворих, у віці від 60 до 75 років — 98 (30%) хворих, із них 29 (29%) чоловіків та 69 (71%) жінок. Хворі понад 75 років становили 1% (4 пацієнти) від усіх обстежених. У більш як половини хворих — 212 (64%) пацієнтів — тривалість ЦД була в межах 1-10 років. 20% випадків припадало на тривалість ЦД до 1-го року. Більшою за 10 років тривалість ЦД спостерігалася в 53 пацієнтів, що, відповідно, становило 16% від загальної кількості обстежених хворих. У 211 (64%) з 330 обстежених нами хворих була встановлена НЖХП — НАСГ. Функціональний стан печінки визначався змінами активності ферментів сироватки крові (АРГ, СДГ, ЛФ, ХЕ, ЛДГ), які є маркерами функції гепатоцита і дають можливість характеризувати стан його мембран та видільну функцію.

Так, показник АлАТ більше ніж 0,68 ммоль/год×л виявлено в 127 (64%) хворих із НАСГ та в 43 (43%) хворих без НАСГ, у тому числі АлАТ більше ніж 1,0 ммоль/год×л виявлено в 66 (33%) хворих із НАСГ та в 4 (4%) хворих без НАСГ. У зв'язку із цим, обчислюючи рівень коефіцієнта де Рітіса, було виявлено вірогідне його зменшення в групі хворих із НАСГ порівняно з показником у групі ПЗО ($p<0,05$) та відсутність вірогідної різниці між групами ($p>0,05$). Ці дані свідчать про наявний цитолітичний синдром у хворих на МС із ЦД 2-го типу з проявами НАСГ, який виникає внаслідок порушень структури клітин печінки і характеризується підвищенням у плазмі крові органоспецифічних ферментів АсАТ, АлАТ. У гепатоцитах велика частина АсАТ (80% активності) виявляється в мітохондріях, а інша — у цитозольній фракції. При дегенеративних змінах гепатоцитів виникає вивільнення АсАТ із цитозолю і його проникнення в кров. Мітохондріальні структури при цьому ушкоджуються незначно, тому загальна кількість АсАТ, що потрапляє в кров, невелика, якщо її порівняти з кількістю АлАТ, яка цілком локалізується в цитолізі і переходить у кров при пошкодженні, змінюється співвідношення АсАТ/АлАТ (коефіцієнт де Рітіса), що, за даними різних авторів, у нормі становить від 0,9 до 1,3 і може до певної міри інформувати про важкість ураження печінки.

Аналіз результатів дослідження у хворих на МС із ЦД 2-го типу залежно від наявності НАСГ (рис.) вказує на вірогідне збільшення білірубіну у хворих на МС із ЦД 2-го типу з НАСГ та без НАСГ ($p>0,05$): у хворих із НАСГ — на 57%, у хворих без НАСГ — на 31% порівняно з групою ПЗО ($p<0,05$). У хворих із НАСГ гіпербілірубінемія в межах 21-37,7 мкмоль/л спостерігалася в 32% випадків.

Нами виявлено також вірогідне підвищення активності АсАТ у групі хворих із наявністю НАСГ у 1,5 раза порівняно з групою ПЗО ($p<0,05$), при цьому цей показник був на 39% більший, ніж у групі хворих без НАСГ ($p<0,05$). Показник АсАТ у групі хворих без НАСГ суттєво не відрізнявся від групи ПЗО ($p>0,05$).

Аналогічні зміни були зареєстровані при визначенні активності АлАТ. Вона перевищувала нормативні показники у хворих із НАСГ в 1,8 раза, у хворих без НАСГ — в 1,3 раза ($p<0,05$) із наявністю вірогідної різниці між групами ($p<0,05$).

Так, показник АсАТ більше ніж 0,5 ммоль/год×л виявлено в 120 (61%) хворих із НАСГ та 40 (40%) хворих без НАСГ, у тому числі АсАт більше ніж 1,0 ммоль/год×л виявлено в 15 (8%) хворих із НАСГ і в жодного хворого без НАСГ. Активність АлАТ більше ніж 0,68 ммоль/год×л виявлено в 127 (64%) хворих із НАСГ та 43 (43%) хворих без НАСГ, у тому числі АлАТ більше ніж 1,0 ммоль/год×л виявлено в 66 (33%) хворих із НАСГ та 4 (4%) хворих без НАСГ. У зв'язку із цим, обчислюючи рівень коефіцієнта де Рітіса, нами виявлено вірогідне його зменшення в групі хворих із НАСГ порівняно з показником у групі ПЗО ($p<0,05$) та відсутність вірогідної різниці між групами ($p>0,05$). Отримані дані свідчать про наявний цитолітичний синдром у хворих на МС із ЦД 2-го типу з проявами НАСГ.

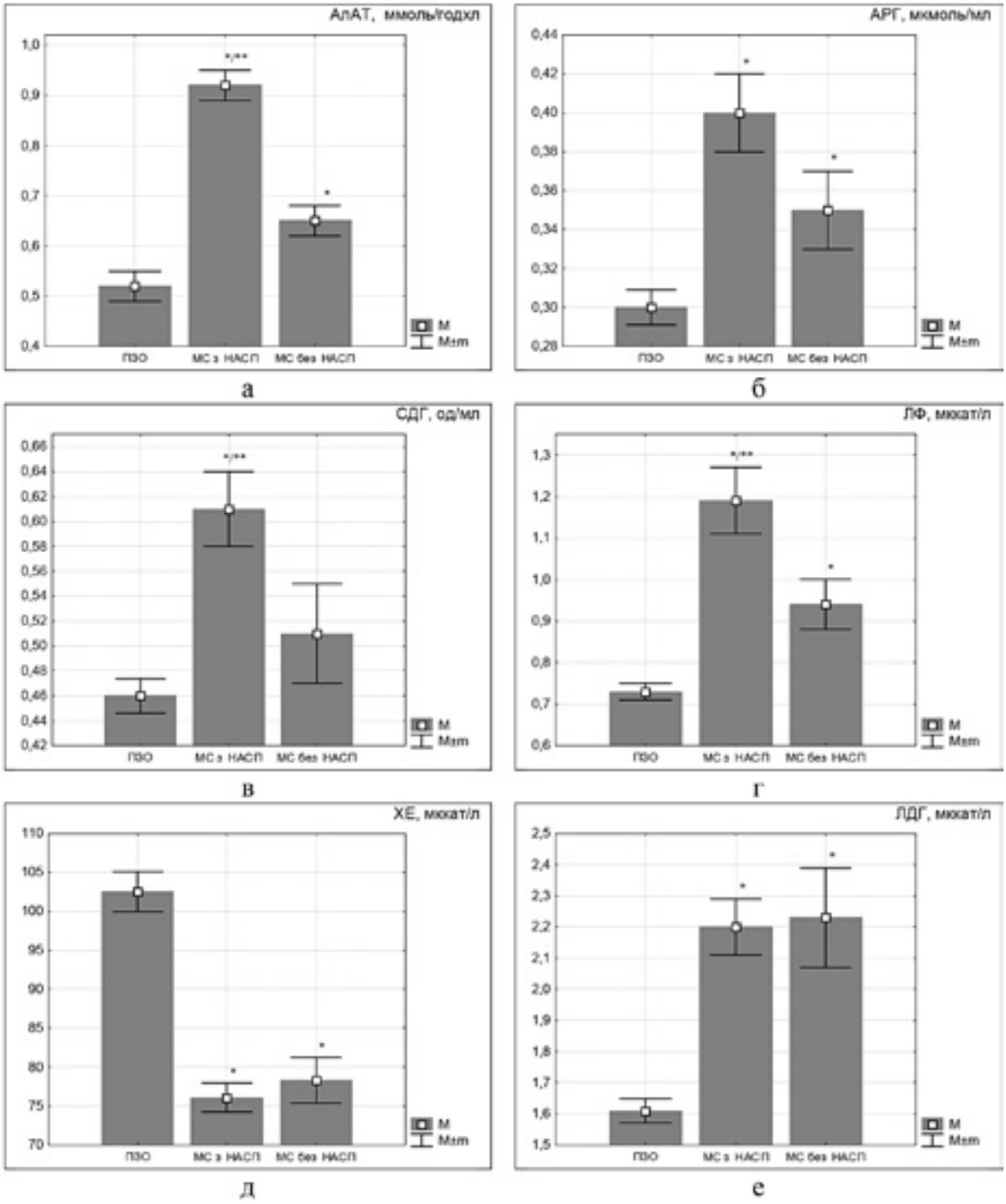
Аналіз проведених досліджень показав вірогідне збільшення вмісту аргінази, що є попередником оксиду азоту, у хворих із НАСГ на 33%, у хворих без НАСГ — на 16% порівняно

з групою ПЗО (p<0,05). Міжгрупова різниця між показниками в них була відсутня (p>0,05). Збільшення цього показника поєднувалось із гепатомегалією і може вважатися специфічним маркером НАСГ при ЦД 2-го типу.

Дослідження вмісту СДГ у крові вказує на істотний рівень її збільшення в усіх групах спостереження, який у хворих групи з НАСГ перевищував показник у групі ПЗО в 1,3 рази, при цьому був на 19% більший, ніж у групі хворих

Рисунок

Показники функціонального стану печінки залежно від наявності НАСГ: а — аланінамінотрансфераза; б — аргіназа; в — сорбітолдегідрогеназа; г — лужна фосфатаза; д — холінестераза; е — лактатдегідрогеназа; * — різниця вірогідна щодо практично здорових осіб (p<0,05); ** — різниця вірогідна щодо групи хворих без НАСГ (p<0,05)



Таблиця

Функціональні показники печінки у хворих на МС із ЦД 2-го типу залежно від ступеня інсулінорезистентності (M±m)

Показники	ПЗО (n=30)	Усі хворі на МС (n=297)	I група, індекс HOMA-IR <20 (n=47)	II група, індекс HOMA-IR ≥20≤50 (n=70)	III група, індекс HOMA-IR >50 (n=39)
Білірубін заг., мкмоль/л	10,98±0,80	16,31±0,25*	15,36±0,53*	15,88±0,61*	15,80± 0,64*
АсАТ, ммоль/год×л	0,46±0,04	0,64±0,03*	0,65±0,05*	0,57±0,03*	0,78± 0,05*/**
АлАТ, ммоль/год×л	0,52±0,03	0,83±0,02*	0,80±0,05*	0,78±0,05*	0,98± 0,07*/**
Коефіцієнт де Рітіса	0,90±0,10	0,78±0,02	0,76±0,03	0,75±0,02	0,83± 0,04
АРГ, мкмоль/мл	0,30±0,009	0,38±0,02*	0,31±0,03	0,33±0,03	0,39± 0,02*/**
СДГ, од/мл	0,46±0,014	0,58±0,03*	0,53±0,02*	0,49±0,04*	0,71± 0,09*/**/#
ЛФ, мккат/л	0,73±0,02	1,12±0,06*	1,10±0,02*	1,06±0,07*	1,26± 0,08*/**
ХЕ, мккат/л	102,54±2,54	76,72±1,56*	74,74±1,29*	70,52±4,98*	70,26± 1,08*/**
ЛДГ, мккат/л	1,61±0,04	2,21±0,08*	2,21±0,09*	2,18±0,12*	2,15± 0,09*

*Примітки: * — різниця вірогідна щодо показників практично здорових осіб (p<0,05);*

*** — різниця вірогідна щодо показників групи хворих із HOMA-IR <20 (p<0,05);*

 # — різниця вірогідна щодо показників II і III групи (p<0,05).

без НАСГ (p<0,05). Оскільки СДГ виявляється в крові тільки при патології печінки, наростання її активності достатньою мірою чітко засвідчує про поглиблення явищ ушкодження гепатоцитів при МС із ЦД 2-го типу.

У хворих на МС з ознаками НАСГ концентрація ЛФ була збільшена в 1,6 раза порівняно з групою ПЗО (p<0,05). Вірогідне збільшення ЛФ в 1,3 раза було відзначено в групі хворих на МС без НАСГ порівняно з групою ПЗО (p<0,05). Виходячи з наведеного вище, рівень ЛФ був на 27% більший у групі хворих із НАСГ, ніж у хворих без НАСГ (p<0,05).

Зменшення вмісту ХЕ в сироватці вказує на пригнічення синтетичної функції гепатоцитів. У хворих з ознаками НАСГ та без клінічних ознак гепатозу концентрація ХЕ вірогідно зменшувалась в 1,3 раза порівняно із ПЗО (p<0,05). У хворих на МС із ЦД 2-го типу цей показник був приблизно однакової інтенсивності у всіх групах порівняння.

Аналіз результатів дослідження ЛДГ вказує на вірогідне збільшення цього показника у хворих на МС із ЦД 2-го типу з НАСГ та без НАСГ (p>0,05): у хворих із НАСГ — на 37%, у хворих без НАСГ майже аналогічно — на 38% порівняно з групою ПЗО (p<0,05) без наявності вірогідної різниці між групами (p>0,05). ЛДГ належить до найважливіших клітинних ферментів, які беруть участь у процесі гліколізу і каталізують зворотну реакцію відновлення піровиноградної кислоти (піруват) у молочну (лактат), є універсальним ферментом тканинного дихання. Різке підвищення вмісту ЛДГ може слугувати предиктором некрозу гепатоцитів.

З метою визначення ролі ІР у порушенні метаболізму нами проведено розподіл хворих на групи залежно від ступеня підвищення показника ІР — HOMA-IR. До групи хворих, у яких встановлено I ступінь ІР (HOMA-IR від 4,0 до 20,0), увійшли 47 (30%) осіб. До групи хворих, у яких було встановлено II ступінь ІР (HOMA-IR від 20,0 до 50,0), увійшли 70 (45%) осіб. До групи хворих, у яких було встановлено III ступінь ІР (HOMA-IR більше ніж 50,0), увійшли 39 (25%) осіб. Як випливає із встановлених нами даних, у групі хворих на МС із ЦД 2-го типу з індексом HOMA-IR більше ніж 50,0 функціональні показники печінки вірогідно відрізнялись порівняно з групою хворих з індексом HOMA-IR від 4,0 до 20,0 (p>0,05). Водночас можна констатувати вірогідне зниження активності ХЕ на 6% у хворих із встановленим III ступенем ІР порівняно з групою хворих, у яких встановлено I ступінь ІР (p<0,05) (табл.).

У зв'язку із цим нами встановлено прямий кореляційний взаємозв'язок між показниками HOMA-IR і активністю АлАТ (r=0,05, p<0,05), АсАТ (r=0,08, p<0,05), активністю АРГ (r=0,18, p<0,050), активністю СДГ (r=0,04, p<0,05) та активністю ЛФ (r=0,07, p<0,05).

Крім цього, зафіксовано наявність зворотного кореляційного взаємозв'язку між показниками HOMA-IR і вмістом ХЕ в сироватці у хворих із НАСГ (r= –0,132, p<0,05). Отримані нами дані достатньою мірою свідчать про зв'язок ІР із поглибленням явищ ушкодження гепатоцитів, пригніченням синтетичної функції гепатоцитів, зниженням дезінтоксикаційної функції печінки, процесами гліколізу, предикторами некрозу гепатоцитів при НАСГ на тлі МС із ЦД 2-го типу.

Отже, для відповіді на питання щодо наявності ймовірного взаємозв'язку між функціональними показниками печінки та вуглеводним обміном у хворих на МС із ЦД 2-го типу був проведений кореляційний аналіз цього напряму. Отримані дані вказують на наявність прямого кореляційного взаємозв'язку між HbA1c і АсАТ (r=0,307, p=0,000), HbA1c і АлАТ (r=0,307, p=0,000), HbA1c і ЛДГ (r=0,231, p=0,03), що доводить зв'язок

компенсації вуглеводного обміну у хворих на МС із ЦД 2-го типу з функціональним станом печінки.

Нами проведено також аналіз, який показав наявність прямого кореляційного взаємозв'язку між загальним ХС і СДГ (r=0,1873, p=0,044), вмісту в крові ТГ і ЛДГ (r=0,2496, p=0,0286).

Виходячи із наведеного вище, нами доведено взаємозв'язок між функціональними показниками печінки та ліпідним спектром крові у хворих на МС із ЦД 2-го типу.

Таким чином, у хворих на МС із ЦД 2-го типу з НАСГ виявлено підвищення в сироватці крові рівнів АЛТ, СДГ, АРГ, ЛДГ, ЛФ та зниження вмісту ХЕ, що свідчить про зниження дезінтоксикаційної та синтетичної функції печінки, наявність цитолізу та порушення процесів глікогенізації, особливо при формуванні ІР високого (III) ступеня. Отримані нами дані підтверджують зв'язок інсулінорезистентності з поглибленням явищ ушкодження гепатоцитів, пригніченням синтетичної функції гепатоцитів, зниженням дезінтоксикаційної функції печінки, процесами гліколізу, предикторами некрозу гепатоцитів при НАСГ на тлі МС із ЦД 2-го типу. Крім того, отримані результати засвідчують зв'язок компенсації вуглеводного обміну у хворих на МС із ЦД 2-го типу з функціональним станом печінки.

Висновки

На підставі наведеного вище можна зробити такі висновки:

1. У хворих на МС із ЦД 2-го типу в механізмі ІР важлива роль належить дисбалансу активності ферментів сироватки крові (АРГ, СДГ, ЛФ, ХЕ, ЛДГ), які є маркерами ураження гепатоцита.
2. Виявлено підвищення рівня АЛТ, СДГ, АРГ, ЛДГ, ЛФ та зниження ХЕ, що свідчить про порушення дезінтоксикаційної та синтетичної функції печінки, глікогенізації, особливо при ІР високого ступеня.
3. Доведено прямий кореляційний взаємозв'язок між HbA1c і АсАТ (r=0,307, p=0,000), HbA1c і АлАТ (r=0,307, p=0,001), HbA1c і ЛДГ (r=0,231, p=0,03), що доводить зв'язок компенсації вуглеводного обміну у хворих на МС із ЦД 2-го типу з функціональним станом печінки.

Перспективи подальших досліджень. Подальші наукові пошуки доцільно спрямувати на вивчення кореляційних взаємозв'язків ІР, адипоцитокінів та прозапальних цитокінів у хворих на МС із ЦД 2-го типу.

Список використаної літератури

1. *Боднар П., Михальчишин Г., Кобиляк Н. Неалкогольна жирова хвороба печінки у хворих на цукровий діабет типу 2: патогенез, діагностика та лікування // Ендокринологія. — 2012. — № 17. — С. 94-101.*
2. *Alberti K.G., Zimmet P., Shaw J. For the IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome — a new worldwide definition // Lancet. — 2005. — Vol. 366. — P. 1059-62.*
3. *Carr R.M., Oranu A., Khungar V. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Pathophysiology and Management // Gastroenterology Clinics of North America. — 2016. — Vol. 45. — P. 639-52.*
4. *Charlton M.R., Burns J.M., Pedersen R.A., Watt K.D., Heimbach J.K., Dierkhising R.A. Frequency and outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis in the United States // Gastroenterology. — 2011. — Vol. 141. — P. 1249-1253.*
5. *Cotter T.G., Rinella M. Nonalcoholic Fatty Liver Disease. The State of the Disease // Gastroenterology. — 2020. — Vol. 158. — P. 1851-64.*
6. *Ekstedt M., Franzén L.E., Mathiesen U.L., Thorelius L., Holmqvist M., Bodemar G., Kechagias S. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes // Hepatology. — 2006. — Vol. 44. — P. 865-73.*
7. *Ertle J., Dechêne A., Sowa J.P., Penndorf V., Herzer K., Kaiser G., Schlaak J.F., Gerken G., Syn W.K., Canbay A. Non-alcoholic fatty liver disease progresses to hepatocellular carcinoma in the absence of apparent cirrhosis // International Journal of Cancer. — 2011. — Vol. 128. — P. 2436-43.*
8. *Knebel B., Fahlbusch P., Dille M., et al. Fatty Liver Due to Increased de novo Lipogenesis: Alterations in the Hepatic Peroxisomal Proteome // Frontiers in Cell and Developmental Biology. — 2019. — Vol. 7. — P. 248.*
9. *Parthasarathy G., Revelo X., Malhi H. Pathogenesis of Nonalcoholic Steatohepatitis: An Overview // Hepatology Communications. — 2020. — Vol. 4. — P. 478-92.*
10. *Perumpail B.J., Khan M.A., Yoo E.R., Cholankeril G., Kim D., Ahmed A. Clinical epidemiology and disease burden of nonalcoholic fatty liver disease // World Journal of Gastroenterology. — 2017. — Vol. 23. — P. 8263-76.*
11. *Saeedi P., Petersohn I., Salpea P., et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition // Diabetes Research and Clinical Practice. — 2019. — Vol. 157. — P. 107-843.*
12. *Sanders F.W.B., Griffin J.L. De novo lipogenesis in the liver in health and disease: More than just a shunting yard for glucose // Biological Reviews. — 2016. — Vol. 91. — P. 452-68.*
13. *WHO. Global report on diabetes. https://www.who.int/diabetes/global-report/en/. Accessed 30 Jun 2020.*
14. *Younossi Z.M. Non-alcoholic fatty liver disease — A global public health perspective // Journal of Hepatology. — 2019. — Vol. 70. — P. 531-44.*

СУЧАСНІ АСПЕКТИ ФУНКЦІОНУВАННЯ ТА ПЕРСПЕКТИВИ РОЗВИТКУ КУРОРТУ МОРШИН

Р.І. Яцишин[1], Н.В. Чернюк[1], П.Р. Герич[1], І.С. Михалойко[1], С.Д. Чайковський[2], О.В. Мельник[2], Б.Є. Магасевич[2]

[1]Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ
[2]ДП «Санаторій „Моршинкурорт“», м. Моршин

Резюме. Метою огляду було поглиблення знань про санаторно-курортний фонд м. Моршина, його специфіку й напрями оздоровлення, спектр послуг та інновацій у санаторно-лікувальній справі. Лікувальні й оздоровчі чинники курорту мають високу терапевтичну цінність, медичну та соціально-економічну ефективність. Проте необхідне проведення подальших досліджень ефективності й лікувальних властивостей мінеральних вод Моршинського родовища та розширення показань до їх застосування, що забезпечить можливість подальшого розвитку курорту як важливого лікувально-реабілітаційного комплексу.

Ключові слова: мінеральні води, курорт Моршин, лікування, профілактика, реабілітація.

Modern aspects of functioning and prospects of Morshyn resort development

R.I. Yatsyshyn[1], N.V. Cherniuk[1], P.R. Gerych[1], I.S. Mykhaloiko[1], S.D. Chaikovskii[2], O.V. Melnyk[2], B.E. Magasevych[2]

[1]Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk
[2]SE «Sanatorium „Morshynkurort“», Morshyn

Abstract. The purpose of this review was to deepen knowledge about the sanatorium-resort fund of Morshyn, its specifics and areas of rehabilitation, the range of services and innovations in the sanatorium-medical business. Therapeutic and health factors of the resort have a high therapeutic value, medical and socio-economic efficiency. However, it is necessary to conduct further research on the effectiveness and therapeutic properties of mineral waters of the Morshyn deposit and expand the indications for their use, which will provide an opportunity for further development of the resort.

Keywords: mineral waters, Morshyn resort, treatment, prevention, rehabilitation.

УДК: 911.3: 33:338.48
DOI: 10.31793/2709-7404.2021.2-1.52

© Р.І. Яцишин, Н.В. Чернюк, П.Р. Герич, І.С. Михалойко, С.Д. Чайковський, О.В. Мельник, Б.Є. Магасевич

Надійшла до редакції 05.03.2021

Адреса для листування (Correspondence): Івано-Франківський національний медичний університет, вул. Галицька, 2, м. Івано-Франківськ, 76018, Україна. E-mail: zdovado@ukr.net

Вступ

Упродовж останніх років актуальними є реабілітаційні та профілактичні напрями медицини. Зокрема, медична реабілітація передбачає комплексний підхід, що включає способи прискорення реституції, стимуляції реперативно-регенеративних процесів, виявлення та зміцнення компенсаторних механізмів, корекції загальної резистентності організму та імунітету. У зв'язку із цим все частіше популярності набуває широке використання мінеральних лікувальних вод для медичної реабілітації, профілактики захворювань та оздоровлення населення. На курортах України використовуються мінеральні води різного хімічного складу, мікробного ценозу, біологічної активності [1].

Дочірнє підприємство (ДП)«Санаторій „Моршинкурорт"» знаходиться в центрі відомого в Україні та за її межами бальнеологічного курорту Моршин, серед тисячі гектарів екологічно чистих Карпатських лісів [2]. Володіючи джерелами мінеральних вод з унікальними лікувальними властивостями, сучасною медичною базою, висококваліфікованим медичним персоналом, комфортним номерним фондом і вдалим розташуванням спальних корпусів у лісопарковій зоні, ДП «Санаторій „Моршинкурорт"» створює сприятливі умови для вдалого відпочинку, ефективного лікування, реабілітації та профілактики [3].

Метою огляду було поглиблення знань про санаторно-курортний фонд м. Моршина, його специфіку й напрями оздоровлення, спектр послуг та інновацій у санаторно-лікувальній справі.

Ефективність та лікувальні властивості мінеральних вод Моршинського родовища. Місто Моршин цілком відповідає поняттю міста-курорту, тобто міста, у якому основною містоутворювальною галуззю є курортно-рекреаційне господарство [4]. Моршин добре відомий як один із кращих бальнеотерапевтичних курортів країни, розташований у затишній долині серед прикарпатських заповідних лісів [5].

Територія м. Моршина має статус заповідної зони, на якій заборонені будь-які роботи, що можуть погіршити екологічну ситуацію. Це рекреаційний район, де зберігся первозданним дубово-буковий ліс. Сприятливі природно-кліматичні умови доповнюють загальний комплекс лікувальних заходів курорту [6].

У геологічному відношенні Моршинське родовище займає чималу територію біля м. Моршин. Але вода виходить на поверхню лише з декількох джерел, розташованих у букових лісах на території курортної зони [3].

Становленню та розвитку ДП «Санаторій „Моршинкурорт"» сприяли його головні лікувальні чинники — джерела мінеральних вод (розсоли) № 1, 4, 6 [7].

Ще із середини минулого століття провідні вчені України активно займалися вивченням лікувальних властивостей мінеральних вод курорту Моршин. Так, свій науковий шлях у Моршині починав нині академік Національної академії медичних наук України, професор Пиріг Л.А., який працював заступником головного лікаря санаторію «Мармуровий палац» і опублікував низку наукових досліджень і книгу «Курорт Моршин» (1965), у яких висвітлив застосування мінеральних вод курорту в гастроентерології [8].

Великий внесок у розвиток курорту зробив д. мед. н., професор Івано-Франківського національного медичного університету (ІФНМУ) Середюк Н.М., який довів лікувальні властивості мінеральних вод курорту при виразковій хворобі та хронічному гепатиті і на підставі цих досліджень захистив кандидатську та докторську дисертації [9].

Значний внесок у становлення курорту також зробив д. мед. н., професор ІФНМУ Міщук В.Г., який присвятив вивченню ефективності мінеральних вод у лікуванні хронічного панкреатиту та хронічного гастриту свої кандидатську та докторську дисертації, опублікував монографію «Мінеральні води України», методичні рекомендації «Медична реабілітація в санаторно-курортних закладах України» (www.ifnmu.edu.ua).

Науковці сучасності продовжують розширювати показання до застосування мінеральних вод курорту Моршин. Нещодавно в Українському НДІ медичної реабілітації та курортології МОЗ України було проведено експериментальне дослідження, яке показало позитивний вплив мінеральних вод курорту Моршин на лікування неалкогольної жирової хвороби печінки, а саме мінеральна вода джерела № 6 має позитивний вплив на структурно-функціональну характеристику печінки, що визначається в різкому послабленні чи зникненні ознак жирової інфільтрації, зменшенні ознак дистрофії гепатоцитів та відновленні рівномірної активності ферментів за всім зрізом часточки [10].

Науковці Національного медичного університету ім. Данила Галицького довели ефективність застосування мінеральної води джерела № 6 у стоматології, а саме що мінеральна вода джерела № 6 здатна зменшити запальні явища в тканинах пародонта та усунути місцевий імунний дисбаланс порожнини рота без будь-яких інших медикаментозних засобів [11].

Загалом показання до застосування мінеральних вод досить широкі і доведені численними дослідженнями. Основні з них наведено нижче.

Джерело № 1 — це шахтний колодязь глибиною близько 50 м із хлоридно-сульфатно-натрієвою водою. Його вода високомінералізована (ропа, розсол). Загальна мінералізація води з глибиною колодязя збільшується із 16 г/л (поверхневий шар) до 400 г/л (придонний шар) [12].

Ропа поверхневого шару використовується для зовнішнього застосування, ропа придонного шару — внутрішньо. Істотно доповнюють терапевтичну цінність води мікроелементи (мідь, цинк, залізо, алюміній, стронцій, кобальт) [2]. Вода цього мінерального джерела: зменшує запальні процеси в травному тракті, посилює годинну напругу секреції, підвищує кислотність і травну силу соку, активно стимулює евакуаторну функцію шлунка, позитивно впливає на процеси всмоктування, що необхідно при лікуванні хворих із післярезекційним синдромом, захворюваннями кишківника з ознаками порушення всмоктування, у гарячому вигляді сповільнює моторну функцію кишківника, запобігає процесам бродіння та розпаду в товстій кишці, перешкоджає всмоктуванню продуктів патологічного розпаду, виводить з організму радіонукліди, підсилює жовчоутворення і жовчовиділення, попереджує застій жовчі в жовчному міхурі, усуваючи одну з причин утворення жовчних каменів [13].

У результаті лікування мінеральною водою джерела № 1 підвищуються окисні процеси, що регулює жировий обмін аліментарного, нейрогенного та ендокринного походження [3].

Значно розширює діапазон дії лікувальних властивостей курорту та створює умови для розвитку його як поліфункціонального рекреаційного комплексу джерело № 4. Вода цього джерела за мінералізацією близька до дощової (0,17 г/л), за хімічним складом — гідрокарбонатно-кальцієва. Крім зазначених інгредієнтів, до її складу входять калій, натрій, магній, залізо, сульфати [12]. Крім цього, вода радіоактивна, з постійним вмістом родону і підвищеним вмістом розчиненого кисню. Лікувальні властивості мінеральної води джерела № 4 ґрунтуються на правильній кристалічній будові та особливостях її хімічного мікробного складу фізіологічної дії: низька мінералізація, слабка радіоактивність, високий вміст органічного вуглецю, азоту, специфічна мікрофлора, вплив на енергетичний обмін, розподіл води в організмі, обмін іонів натрію і калію, на парціальні процеси в нирках [7].

Вода цього мінерального джерела має низку таких властивостей: нормалізуюче впливає на функціональний стан нирок; сприяє олужненню сечі, вимиванню солей та відходженню дрібного каміння, зменшує небезпеку каменеутворення та попереджує літогенність сечі; виводить радіонукліди; стимулює перебіг окислювальних процесів у тканині печінки; має сечогінну, спазмолітичну, знеболювальную дію; усуває запальний процес у нирках, сечовидільних шляхах; покращує клубочкову фільтрацію, канальцеві секрецію та реабсорбцію в нирках; у поєднанні з грязьовими ректальними тампонами та озокеритовими аплікаціями усуває венозний застій у малому тазі; сприяє розсмоктуванню запальних інфільтратів; стимулююче впливає на рухову функцію гладких м'язів [14]. Спостерігається терапевтична ефективність мінеральної води джерела № 4 при сечокам'яній хворобі, хронічному пієлонефриті, сечокислому діатезі, подагрі, остеоартрозі [7].

Найкращий лікувальний ефект можна відчути саме при комплексному лікуванні, яке поєднує внутрішній прийом води (питтєвий режим, кишкові зрошення, гідроколонотерапія) та зовнішнє її застосування (гідролазеротерапія та мінеральні ванни) [6].

Джерело № 6 використовується з 1968 р. За хімічним складом вода (ропа) сульфатно-хлоридна, натрієво-магнієво-калієва із загальною мінералізацією до 238 г/л, характеризується високим вмістом сульфатів магнію і калію [3].

Під впливом курсового лікування мінеральною водою джерела № 6 підвищується артеріальний притік і відтік крові з печінки, зменшується тиск у басейні легеневої артерії. Зростання інтенсивності печінкового кровообігу сприяє зменшенню тканинної гіпоксії печінкових клітин, чим покращує їх функцію [13].

Наявність у воді іонів калію і магнію сприятливо впливає на водно-електролітний обмін, кислотно-лужну рівновагу в організмі людини, на метаболізм серцевого м'яза, забезпечує необхідну кількість магнію, який сприяє нормалізації біоценозу товстої кишки за рахунок зростання в її вмісті біфідо- та лактобактерій, зменшення кількості умовно-патогенної мікрофлори, природно знижує інтоксикацію організму та відіграє важливу роль у життєдіяльності організму [15].

Лікування мінеральною водою джерела № 6 сприяє нормалізації обміну речовин — позитивно впливає на рівень холестерину, В-ліпопротеїдів, зменшує рівень цукру в крові та підвищує толерантність до глюкози у хворих на цукровий діабет, підвищує окисні процеси, тож приводить до втрати ваги в людей з ожирінням [12].

Мінеральні води джерел № 1 та № 6 відносять до радіоблокаторів — містять елементи K, Na, Mg, що конкурують із радіонуклідами цезію

і сприяють швидкому виведенню його з організму. Завдяки протизапальному ефекту, збільшенню об'єму рідини в порожнині кишківника мінеральні води цих джерел сприяють промиванню стінки кишківника, видаленню бактеріальних токсинів, радіонуклідів, недоокислених продуктів обміну речовин, нормалізують показники секреторної та кислоутворювальної функції шлунка [3].

Сучасні аспекти функціонування ДП «Санаторій „Моршинкурорт"». ДП «Санаторій „Моршинкурорт"» — лідер у лікуванні захворювань органів травлення в дорослих та дітей (печінки, підшлункової залози, кишківника, шлунка) та цукрового діабету. З 2018 року «Моршинкурорт» відкриває нові санаторно-курортні напрямки лікування: лікування захворювань органів опорно-рухової системи, органів дихання, нервової системи, серцево-судинної системи, а також нефрологічних, урологічних та гінекологічних захворювань [1]. ДП «Санаторій „Моршинкурорт"» має можливість одночасно приймати на лікування та оздоровлення понад 1700 гостей, що становить 90% потужності всього курорту [2].

ДП «Санаторій „Моршинкурорт"» складається з окремих санаторіїв («Черемош», «Дністер», «Світанок», «Перлина Прикарпаття», «Лаванда»), які компактно розміщуються в лісовій зоні міста [3].

Лікувально-діагностичний центр «Моршинкурорту» — це високого рівня лікувально-діагностична база, що забезпечує відвідувачів курорту комплексним обстеженням організму та професійним лікуванням. Тут працює кваліфікований медперсонал, застосовується найсучасніша медична апаратура [1]. Лікувально-діагностичний центр розрахований на 1200 відвідувань на день. До послуг відвідувачів центру пропонується понад 250 методик діагностики, а також консультації лікарів-спеціалістів усіх основних напрямків [3].

Найкращий та найдовготриваліший ефект у лікуванні на курорті Моршин — це поєднання внутрішнього вживання моршинської мінеральної води з іншими лікувальними факторами курорту. Прийом процедур у бальнеолікарні — це одна з основних складових комплексного санаторно-курортного лікування [15].

Мінеральні (хлоридно-натрієві) та мінерально-комбіновані ванни — це водолікувальні процедури, при яких на організм пацієнта здійснює температурний, механічний і хімічний вплив мінеральна вода та розчинені в ній лікувальні засоби, суміші або відвари трав. Мінеральна ванна і розчинені в ній лікувальні речовини (хвоя, бішофіт, валеріана, йодобром та інші добавки) мають стимулювальну і зміцнювальну дію, знімають м'язові й суглобові болі, здійснюють регулювальний вплив на функціональний стан центральної нервової системи, викликають імунологічну перебудову в організмі, змінюють перебіг обмінних процесів, покращують тонічні властивості венозної стінки й мікроциркуляцію та гемодинаміку у внутрішніх органах, сприяють покращенню відтоку крові з кінцівок при венозному застої, сприяють розслабленню гладких м'язів органів травлення, тим самим покращують моторно-евакуаторну функцію травного тракту [16].

Крім того, ванни застосовують для покращення стану після травм, переломів, опіків, паралічів. Залежно від виду ванна може заспокоювати або тонізувати нервову систему і знімати стрес, позитивно впливає на весь організм і, крім лікувального, має добрий косметичний ефект — омолоджує й освіжає шкіру, відновлює її пружність і попереджує старіння. Мінеральні ванни мають терапевтичну дію: судинорозширювальну, метаболічну, імуностимулювальну, протизапальну [17, 18]. Лікувальні ванни доцільно призначати і при остеоартрозі, кістково-метаболічних порушеннях.

У центральній частині курорту розташований бювет мінеральних вод, де одночасно можуть приймати мінеральну воду близько 6 тис. осіб. Приготування та підігрів води здійснюється в спеціальному відділенні бювету під постійним контролем гідрохімічної лабораторії та санітарних установ [19].

Перспективи розвитку ДП «Санаторій „Моршинкурорт"». ДП «Санаторій „Моршинкурорт"» невпинно розвивається. Так, із 2019 року відкрито нові реабілітаційні відділення, які здійснюють:

- м'язово-скелетну реабілітацію для хворих у підгострому періоді після операцій на опорно-руховому апараті, з ревматологічними захворюваннями, у підгострому періоді опіків;
- кардіопульмональну реабілітацію для хворих у підгострому періоді інфаркту міокарда, після пролікованої нестабільної стенокардії, у підгострому періоді після операцій на серці, у підгострому періоді хронічних захворювань легень, у підгострому періоді після операцій на легенях, у тому числі з приводу гнійних процесів нетуберкульозного характеру;
- соматичну реабілітацію для хворих у підгострому періоді після оперативних втручань на органах сечостатевої системи, у підгострому періоді після оперативних втручань на жіночих статевих органах, у підгострому періоді після оперативних втручань на органах травлення;
- нейрореабілітацію для хворих у підгострому періоді після перенесених інсультів, у підгострому періоді після черепно-мозкових травм;
- медико-психологічну реабілітацію учасників АТО з порушеннями адаптації, розладами,

пов'язаними із споживанням їжі, неорганічними розладами сну, соматоформними розладами, неврастенією [1].

На сучасному етапі активну участь у вивченні лікувальних та профілактичних чинників ДП «Санаторій „Моршинкурорт“» беруть науковці декількох кафедр Івано-Франківського національного медичного університету: внутрішньої медицини № 1, клінічної імунології та алергології ім. академіка Є.М. Нейка, внутрішньої медицини № 2 та медсестринства, ендокринології, урології. Такий міждисциплінарний підхід сприятиме якісній, своєчасній та повноцінній реабілітації пацієнтів. Надзвичайно важливою є ідейна підтримка науковців Прикарпатської терапевтичної школи, яку очолює сучасний лідер та стратегічний організатор професор Яцишин Р.І. Це забезпечує ефективне впровадження результатів досліджень з урахуванням основних тенденцій розвитку сучасної науки [20].

Висновки

На підставі наведеного вище можна зробити такі висновки:

1. Лікувальні та оздоровчі чинники ДП «Санаторій „Моршинкурорт“» мають високу терапевтичну цінність, медичну та соціально-економічну ефективність.
2. Необхідне проведення подальших досліджень ефективності й лікувальних властивостей мінеральних вод Моршинського родовища та розширення показань до їх застосування, що забезпечить можливість подальшого розвитку курорту.
3. На сьогодні використовується лише 10% добового дебету мінеральних вод курорту Моршин, отже, є велика перспектива його розвитку та впровадження нових реабілітаційних напрямів, що сприятиме превентивному й персоналізованому підходу до кожного пацієнта.

Список використаної літератури

1. *Малахова С.М., Черепок О.О., Волох Н.В. Курортологія та курорти України: навч. посіб. для самостійної роботи студентів VI курсу медичних факультетів при підготовці до практичних занять з навчальної дисципліни «Медична реабілітація». — Запоріжжя: ЗДМУ, 2019. — 105 с.*
2. *Головатий М.В. Екологічні загрози збалансованому розвиткові бальнеологічному курорту Моршин // Фізична географія та геоморфологія. — 2015. — Вип. 4 (80), ч. І. — С. 52-57.*
3. *Кілінська К.Й., Смик О.С. Лікувально-оздоровчий комплекс «Моршин»: сучасні аспекти функціонування // Український географічний журнал. — 2015. — № 1. — С. 58-61.*
4. *Рутинський М. Становлення курорту Моршин на ринку міжнародних оздоровчо-рекреаційних послуг // Вісник Львівського університету. Серія «Міжнародні відносини». — 2012. — Вип. 29. — С. 220-231.*
5. *Бронецький Р. Підходи до еколого-географічної класифікації бальнеологічних ресурсів. Наукові записки Тернопільського 135 національного педагогічного університету імені Володимира Гнатюка. Серія «Географія». — Тернопіль: Тайп, 2010. — Вип. 1 (27). — С. 43-47.*
6. *Головатий М.В. Проблеми рекреаційного використання бальнеологічних курортів (на прикладі Львівської обл.) // Вісник Львівського університету. Серія географічна. — 2014. — Вип. 42. — С. 78-85.*
7. *Матолич Б.М. Мінеральні води та курорти Львівщини. — Львів: Палітра Друку, 2003. — 96 с.*
8. *Пиріг Л.А. Шлях медика до та у п'ятдесятирічній самореалізації в нефрології // Нирки. — 2020. — № 4. — С. 198-200.*
9. *Кушнір В.В., Середюк Н.М. Лікування і обстеження хворих на курорті Моршин. — К.: Медицина, 2010. — 66 с.*
10. *Заболотна І.Б., Насібуллін Б.А., Гуща С.Г., Драгомирецька Н.В., Михайленко В.Л. Експериментальне обґрунтування використання мінеральних вод курорту Моршин у лікуванні хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки // Art of medicine. — 2018. — Вип. 3 (7). — С. 185-187.*
11. *Швець І.Є., Марков А.В., Мороз К.А., Пупін Т.І. Клініко-імунологічна ефективність мінеральної води курорту Моршин в комплексній терапії генералізованого пародонтиту у хворих з хронічним гастритом // Вісник проблем біології і медицини. — 2015. — Т. 4 (2). — С. 364-366.*
12. *Аксентійчук Б.І., Алексєєнко Н.О., Андрієнко О.І., Бабов К.Д. Мінеральні води України. — К.: Купріянов А., 2005. — 576 с.*
13. *Моісеєв А.Ю., Дружина М.О., Моісеєва Н.П., Шестопалов В.М. Біологічні аспекти застосування природних мінеральних вод: [результати дослідж.]. — К.: КІМ, 2010. — 124 с.*
14. *Алексєєнко Н.О., Бабов К.Д., Гуща С.Г. Нове Нинівське родовище мінеральних вод курорту Моршин: Монографія. — Дрогобич: Коло, 2012. — 147 с.*
15. *Аксентійчук Б.І. Курорти та санаторії України: Науково-практ. довідник. — К.: Фолігрант, 2009. — 428 с.*
16. *Федорів Я.М. Фізіотерапія: навч. посіб. — Львів: Магнолія, 2011. — 542 с.*
17. *Лобода М.В. Основи курортології. — К.: Видавець Купріянова О.О., 2003. — 511 с.*
18. *Рутинський М.Й. Класифікації та типології курортів // Вісник Львівського університету. Серія географічна. — 2007. — Вип. 34. — С. 236-246.*
19. *Фоменко Н.В. Рекреаційні ресурси та курортологія. — К.: Центр навчальної літератури, 2007. — 312 с.*
20. *Яцишин Р.І., Вакалюк І.П., Чернюк Н.В., Герич П.Р. Прикарпатська терапевтична школа: становлення, розвиток та важлива роль у формуванні клінічного мислення й практичного досвіду для молодого покоління // Терапевтика. — 2020. — Вип. 1 (1). — С. 23-30.*

ОСОБЛИВОСТІ КОРЕКЦІЇ ПОКАЗНИКІВ РЕМОДЕЛЮВАННЯ СУДИН У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ З ХРОНІЧНИМ ПІЄЛОНЕФРИТОМ

О.Р. Лучко, Н.Г. Вірстюк, М.М. Василечко, О.І. Кочержат, О.С. Човганюк

Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ

Резюме. Коморбідним станам у клініці внутрішніх хвороб приділяється велика увага, особливо захворюванням, що мають важливе медико-соціальне значення. Це цілковито стосується поєднання в одного хворого артеріальної гіпертензії (АГ) та хронічного пієлонефриту (ХПН).

Метою роботи було оцінити терапевтичну ефективність мельдонію дигідрату і канефрону Н на тлі базової терапії (БТ) та їх вплив на показники ремоделювання судин у хворих на АГ із ХПН.

Матеріали та методи. Досліджували клінічні особливості перебігу коморбідної патології, товщину інтимо-медійного комплексу (ТІМК), швидкість поширення пульсової хвилі (ШППХ), плечогомілковий судинний індекс (CAVI) та вміст ендотеліну-1 (ЕТ-1) у крові у 80 хворих на АГ із ХПН. Усі хворі були розподілені таким чином: I групу становили 20 хворих на АГ із ХПН, які отримували БТ; II групу — 20 хворих, які отримували на тлі БТ мельдоній; III групу — 20 хворих, які отримували на тлі БТ канефрон Н; IV групу — 20 хворих, які отримували на тлі БТ поєднання мельдонію дигідрату і канефрону Н.

Результати та обговорення. Встановлено, що цільового рівня артеріального тиску наприкінці терміну спостереження досягли більшість (80,0%) хворих на АГ із ХПН, які отримували мельдоній дигідрат та канефрон Н на тлі БТ. Така динаміка супроводжувалася значним поліпшенням суб'єктивного та об'єктивного стану пацієнтів, а також достовірним зниженням показників судинного ремоделювання — ТІМК, ШППХ, плечогомілкового судинного індексу та вмісту ЕТ-1 у крові.

Висновок. Комплексне антигіпертензивне лікування хворих на АГ із ХПН із включенням мельдонію дигідрату та канефрону Н дозволяє покращити перебіг і прогноз цієї коморбідності шляхом поліпшення показників ремоделювання судинної стінки.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, хронічний пієлонефрит, мельдоній дигідрат, канефрон Н, показники ремоделювання судин.

УДК: 616-08 + 616.16 + 616.12-008.331.1 + 616.61-002.3
DOI: 10.31793/2709-7404.2021.2-1.57

© О.Р. Лучко, Н.Г. Вірстюк, М.М. Василечко, О.І. Кочержат, О.С. Човганюк

Надійшла до редакції 04.03.2021

Адреса для листування (Correspondence): Івано-Франківський національний медичний університет, вул. Галицька, 2, м. Івано-Франківськ, 76018, Україна. E-mail: zdovado@ukr.net

Features of correction of vascular remodeling parameters in patients with arterial hypertension and chronic pyelonephritis

O.R. Luchko, N.G. Virstiuk, M.M. Vasylechko, O.I. Kocherzhat, O.S. Chovganiuk
Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk

Abstract. Comorbid conditions in the clinic of internal medicine are given much attention, especially diseases that have important medical and social significance. This applies entirely to the combination in one patient of hypertension (HPT) and chronic pyelonephritis (CPN).
The aim of the study was to evaluate the therapeutic efficacy of meldonium dihydrate and canephron H on the background of basic therapy (BT) and their effect on vascular remodeling in patients with HPT and CPN.
Materials and methods. The clinical features of the comorbid pathology course, the thickness of the intimo-media complex (TIMC), pulse wave velocity (PWV), cardio-ankle vascular index (CAVI) and the endothelin-1 (ET-1) in the blood of 80 patients with HPT and CPN were studied. All patients were distributed as follows: Group I consisted of 20 patients with HPT and CPN, who received BT; II — 20 patients who received meldonium on the background of BT; III — 20 patients who received canephron H on the background of BT; IV — 20 patients who received on the background of BT combination of meldonium dihydrate and canephron N.
Results and discussion. It was found that the target level of blood pressure at the end of the observation period was reached by the majority (80.0%) of patients with HPT and CPN who received meldonium dihydrate and canephron H on the background of BT. Such dynamics was accompanied by a significant improvement in the subjective and objective examination of patients, as well as a significant decrease in vascular remodeling — TIMC, PVW, CAVI and the content of ET-1 in the blood.
Conclusion. Comprehensive antihypertensive treatment with the inclusion of meldonium dihydrate and canephron H of patients with HPT and CPN can improve the course and prognosis of this comorbidity by improving the rates of vascular wall remodeling.

Keywords: hypertension, chronic pyelonephritis, meldonium dihydratum, canephron H, vascular remodeling parametres.

Вступ

У формуванні сучасних негативних медико-демографічних тенденцій в Україні провідну роль відіграють серцево-судинні захворювання. Найпоширенішою серед них є саме артеріальна гіпертензія (АГ) — нараховується 11,9 млн хворих, з яких 5,0 млн — особи працездатного віку. Станом на 1 січня 2017 року в Україні зареєстровано 12,1 млн хворих на АГ, що становить 32,2% дорослого населення країни [1]. Для сучасного пацієнта з АГ є характерною нозологічна коморбідність, тому коморбідним станам у клініці внутрішніх хвороб нині приділяється велика увага, особливо захворюванням, що мають важливе медико-соціальне значення [2]. Це цілковито стосується поєднання в одного хворого АГ та хронічної хвороби нирок (ХХН), а саме хронічного пієлонефриту (ХПН). Згідно з даними епідеміологічних досліджень, поширеність ХХН становить 7-10%. Інакше кажучи, у 7-10 із кожних 100 осіб наявні ознаки ХХН [2], прогресування яких призводить до серйозних кардіоваскулярних та ренальних подій, тому особливої ваги є питання своєчасного виявлення таких пацієнтів.

В основі прогресування АГ і ХПН лежать процеси ремоделювання судинної системи [3, 4]. Ураження судин при цьому включає майже незворотні зміни співвідношення величини просвіту судини і товщини її стінки, розростання сполучнотканинних структур і ураження ендотелію з послідовною втратою регуляторних функцій [5, 6]. Профілактичні та лікувальні заходи, спрямовані на максимальну ангіопротекцію, є найбільш виправданою перспективною стратегією зниження серцево-судинного ризику у хворих на АГ із ХПН.

Відомо, що інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ), блокатори кальцієвих каналів і статини мають прямі ангіопротекторні властивості [7]. Незважаючи на їх велику доказову базу ефективності використання, пошук нових медикаментів, які сприятимуть відновленню структурно-функціонального стану ендотелію на тлі базової терапії АГ із ХПН та в сукупності покращать якість життя хворого, є актуальним.

Мета роботи: оцінити терапевтичну ефективність мельдонію дигідрату і канефрону Н на тлі базової терапії та їх вплив на показники ремоделювання судин у хворих на артеріальну гіпертензію з хронічним пієлонефритом.

Матеріал і методи дослідження

До дослідження включено 80 хворих (44 чоловіків та 36 жінок віком від 35 до 70 років; 58 [45;68] років) на АГ II ступеня з ХПН. Тривалість АГ становила 8 [5;15], а ХПН — 5 [3;7] років. У 42 (52,5%) хворих на АГ із ХПН встановлено ХХН I стадії (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) — 115,1 [95,5;118,5] мл/хв × 1,73 м^2), у 38 (47,5%) — ХХН II стадії (ШКФ — 82,5 [75,5;88,0] мл/хв × 1,73 м^2).

Основними критеріями включення хворих до дослідження були наявність АГ II стадії II ступеня та ХПН, письмова згода хворого. Критеріями виключення з дослідження були вторинна артеріальна гіпертензія, супутня ішемічна хвороба серця, хронічна серцева недостатність III-IV функціонального класу (за класифікацією NYHA), хронічна ниркова недостатність, діабетична нефропатія та інші захворювання, які могли б вплинути на результати дослідження, непереносимість запропонованих медикаментозних засобів.

Для вивчення впливу досліджуваних препаратів на динаміку показників ремоделювання судин хворих на АГ із ХПН рандомізували таким чином. I групу становили 20 хворих на АГ із ХПН, які отримували базову терапію обох складових коморбідного стану; II групу — 20 хворих на АГ із ХПН, які отримували на тлі базової терапії синтетичний ангіопротектор мельдоній дигідрат у дозі 500 мг на добу впродовж 10 днів шляхом внутрішньовенного введення (5 мл 10,0% розчин) з подальшим переходом на пероральний прийом у дозі 750 мг на добу протягом 1 місяця. До III групи увійшли 20 хворих на АГ із ХПН, які отримували на тлі базової терапії нефропротектор природного походження канефрон Н по 50 крапель або 2 драже 3 рази на добу внутрішньо протягом місяця; до IV групи — 20 хворих на АГ із ХПН, які отримували на тлі базової терапії поєднання мельдонію дигідрату і канефрону Н.

Базова терапія (БТ) АГ полягала в призначенні низькодозової комбінації іАПФ периндоприлу аргінін 2-5 мг, діуретика тіазидового ряду індапаміду 0,625-1,25 мг, амплодипіну 5-10 мг на добу та аторвастатину 10-20 мг на добу, а базова терапія ХПН — протирецидивного лікування (антибактеріальні та антигістамінні препарати).

Комплексну терапію хворі на АГ із ХПН отримували впродовж одного місяця. Повторний курс запропонованої схеми лікування проводили через 6 місяців.

Тривалість спостереження у всіх групах дослідження становила 12 місяців. Поглиблений клініко-лабораторний моніторинг хворих проводили чотири рази: до лікування, через 1, 6 та 12 місяців лікування.

Оцінку терапевтичної ефективності проводили за ступенем зниження артеріального тиску (АТ) до цільових рівнів (<130/80 мм рт. ст.), суб'єктивними та об'єктивними ознаками перебігу АГ із ХПН, динамікою показників ремоделювання судин.

Значення товщини інтимо-медійного комплексу (ТІМК) визначали методом доплерографії по задній стінці загальної сонної артерії з обох боків із використанням датчика 7,5 МГц на приладі Logiq 500 (Kranzbuhler, Німеччина). Вимірювання швидкості поширення пульсової хвилі (ШППХ) проводили методом комп'ютерної реографії із синхронною реєстрацією реоплетизмограм плечової і гомілкової артерій. Відтак вираховували плечогомілковий судинний індекс (CAVI, cardio-ankle vascular index) за такою формулою [8]: $CAVI=2\rho\times\ln(Ps/Pd)\times PWV2/\Delta P$, де PWV — швидкість поширення пульсової хвилі на судинному відрізку «плече-гомілка», Ps — систолічний артеріальний тиск крові, Pd — діастолічний артеріальний тиск крові, ΔP — пульсовий тиск крові, ρ — в'язкість крові.

Вміст ендотеліну-1 (ЕТ-1) у крові визначали імуноферментним методом (набір Enzo Life Sciences, Англія).

Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням електронних таблиць Microsoft Exel 2010, стандартного пакета програми Statistica 9.0 for Windows (Stat Soft, США). Результати представлені у вигляді медіани (Me) та меж інтерквартильного

відрізку [25;75%]. Для порівняння показників трьох і більше залежних груп застосовували критерій Фрідмана (Friedman's Test).

Результати та їх обговорення

Під час нашого дослідження у всіх хворих на АГ із ХПН констатовано підвищення рівнів САТ, ДАТ і ПАТ у середньому до 170 [165;170], 100 [95;100] і 70 [70;75] мм рт. ст. відповідно. Аналіз результатів проведеного лікування свідчив про позитивну антигіпертензивну динаміку (нормалізація рівнів АТ) у хворих усіх груп, яка утримувалася протягом усього терміну спостереження. Проте при оцінці цільових значень АТ наприкінці терміну дослідження встановлено його досягнення у 12 (60,0%), 15 (75,0%), 13 (65,0%) та 16 (80,0%) хворих I, II, III та IV груп відповідно.

Таблиця

Динаміка показників ремоделювання судин у хворих на АГ із ХПН на тлі лікування, Me [25,75%]

Показник, од. виміру	Групи хворих	Період дослідження			
		До лікування	Через 1 міс. лікування	Через 6 міс. лікування	Через 12 міс. лікування
ТІМК, мм	I	0,97 [0,93;1,02]	0,95 [0,91;0,98]	0,94 [0,92;0,97]*	0,93 [0,88;0,95]*
	II	0,97 [0,93;0,98]	0,90 [0,86;0,93]*	0,90 [0,88;0,94]*	0,86 [0,84;0,91]*#
	III	0,97 [0,90;1,0]	0,95 [0,87;0,98]	0,95 [0,88;0,97]*	0,90 [0,84;0,95]*
	IV	0,97 [0,94;0,98]	0,88 [0,85;0,92]*	0,88 [0,86;0,94]*	0,83 [0,81;0,88]*#
ШППХ, м/с	I	13,8 [13,1;14,2]	12,9 [12,1;13,6]*	12,8 [12,2;13,7]*	11,5 [11,1;12,1]*
	II	14,1 [13,5;14,6]	12,3 [11,7;12,9]*	12,2 [11,6;12,7]*	10,8 [10,5;12,0]*#
	III	13,7 [12,9;14,4]	12,7 [11,5;13,5]*	12,5 [11,3;12,9]*	11,4 [11,0;11,7]*
	IV	14,0 [13,4;14,7]	12,1 [11,4;13,1]*	11,8 [11,8;12,9]*	10,4 [9,6;11,0]*#
CAVI, од.	I	9,8 [9,1;10,4]	9,1 [8,5;9,8]*	9,0 [8,5;9,9]*	8,8 [8,4;9,4]*
	II	9,9 [9,2;10,5]	8,6 [8,3;9,6]*	8,5 [8,1;9,5]*	8,0 [7,8;8,9]*#
	III	9,9 [9,1;10,6]	9,1 [8,6;9,9]*	8,9 [8,4;9,4]*	8,6 [8,1;9,5]*
	IV	10,2 [9,7;10,8]	8,4 [8,0;9,1]*	8,2 [7,7;8,9]*	7,9 [7,5;8,6]*#
ЕТ-1, пг/мл	I	9,25 [8,75;9,95]	8,27 [8,05;9,01]*	8,04 [7,77;8,94]*	7,12 [6,96;8,21]*
	II	10,05 [9,51;10,96]	8,17 [7,84;9,12]*	8,01 [7,53;8,92]*	6,98 [6,14;7,95]*#
	III	9,86 [9,15;10,47]	8,44 [8,02;9,55]*	8,26 [8,05;9,61]*	7,35 [6,98;8,47]*#
	IV	10,32 [9,74;11,02]	8,15 [7,96;9,57]*	7,64 [7,2;8,91]*#	6,20 [6,01;7,34]*#

Примітки. — достовірність відмінностей порівняно з показниками до лікування (p<0,05) (ранговий дисперсійний аналіз Friedman's ANOVA);*

 # — достовірність відмінностей порівняно з показниками попереднього терміну дослідження (p<0,05);

ТІМК — товщина інтимо-медійного комплексу;

ШППХ — швидкість поширення пульсової хвилі;

CAVI — плечогомілковий судинний індекс;

ЕТ-1 — ендотелін-1.

Найпоширенішими скаргами до початку лікування серед хворих на АГ із ХПН були головний біль (97,5%), астено-вегетативний синдром (96,3%), мерехтіння комах перед очима (72,5%), запаморочення (67,5%) та шум у вухах (62,5%). Із меншою частотою траплялися важкість у поперековій ділянці (11,3%), пастозність повік (8,8%) та дизурія (7,5%). Періодичне серцебиття, біль у ділянці серця та відчуття нестачі повітря спостерігалися в незначної кількості (13,8%) хворих.

При об'єктивному дослідженні слід відзначити такі часті фізикальні особливості, як акцент II тону над аортою (90,0%), систолічний шум на a. carotis communis (87,5%) та гіпертрофію лівого шлуночка (93,8%). При пальпації збільшення нирок не було виявлено, і лише у 2 (2,5%) осіб спостерігався позитивний симптом Пастернацького.

У динаміці лікування відзначалися значні зміни частоти та виразності суб'єктивних ознак захворювання: у хворих значно зменшилися та зникли епізоди головного болю (19,2%), мерехтіння комах перед очима (10,3%), запаморочення (7,4%) та шум у вухах (6,0%). Рідшими та менш інтенсивними стали кардіалгія та серцебиття. Спостерігалося і поліпшення об'єктивного стану: зменшення акценту II тону над аортою (54,2%), систолічного шуму на a. carotis communis (43,7%), регресія гіпертрофії ЛШ (65,3%) та симптому Пастернацького.

Однією із суттєвих характеристик, що відображає ремоделювання судин, є ТІМК. Через місяць після застосування мельдонію дигідрату та його поєднання з канефроном Н на тлі БТ ТІМК зменшилася на 7,2% (p<0,05) та 9,3% (p<0,05) (табл.).

Через 6 та 12 місяців відзначалося достовірне зменшення ТІМК у хворих усіх груп. Найбільш виражена позитивна динаміка (зменшення на 14,4%, p<0,05) наприкінці терміну дослідження спостерігалася у хворих IV групи.

У хворих на АГ із ХПН, які отримували мельдоній дигідрат та його поєднання з канефроном Н, через місяць лікування відзначалося виражене, вірогідно значуще зниження ШППХ на 12,8 і 13,6% (p<0,05), а CAVI — на 13,1 і 17,6% (p<0,05) відповідно. Протягом усього терміну дослідження позитивна динаміка утримувалася, і через 12 місяців лікування у хворих II і IV груп спостерігалося зниження ШППХ на 23,4 і 25,7% (p<0,05), а плечогомілкового судинного індексу — на 19,2 і 22,5% (p<0,05) відповідно.

Відтак і змінювався під впливом лікування вміст ЕТ-1 у крові хворих на АГ із ХПН. Через

1 місяць лікування у хворих II та IV груп він зменшився на 18,7 і 21,0% ($p<0,05$) відповідно. Більш значно (на 39,9%, $p<0,05$) цей показник зменшився через 12 місяців спостереження після комплексного прийому мельдонію дигідрату та канефрону Н.

Слід також зазначити, що загострення захворювання нирок спостерігали в 7 (35,0%) хворих, які отримували базову антигіпертензивну терапію, та по одному (5,0%) хворому групи мельдонію дигідрату і групи канефрону Н. У жодного хворого на АГ із ХПН, який отримував поєднане застосування мельдонію дигідрату і канефрону Н у складі комплексної терапії, не зареєстровано загострення ХХН.

Таким чином, комплексне антигіпертензивне лікування хворих на АГ із ХПН із включенням мельдонію дигідрату та канефрону Н дозволяє досягти цільових рівнів АТ у більшості хворих на АГ із ХПН, покращити перебіг і прогноз цієї коморбідності шляхом поліпшення пружно-еластичних властивостей судинної стінки.

Висновки

1. Застосування мельдонію дигідрату та канефрону Н у комплексі з антигіпертензивною та протирецидивною терапією дозволяє досягти цільових рівнів АТ у більшості хворих (80,0%) на артеріальну гіпертензію з хронічним пієлонефритом та суттєво покращує клінічний перебіг такого коморбідного стану.
2. Мельдоній дигідрат та канефрон Н потенціюють зниження показників ремоделювання судин за позитивною динамікою товщини інтимо-медійного комплексу загальної сонної артерії, швидкості поширення пульсової хвилі, плечогомілкового судинного індексу та вмісту ендотеліну-1 у крові.
3. Тривале застосування поєднання мельдонію дигідрату та канефрону Н у хворих на артеріальну гіпертензію з хронічним пієлонефритом доцільне, безпечне й достатньо ефективне.

Список використаної літератури

1. *Аліфер О.О. Динаміка показників якості життя як критерій ефективності лікування артеріальної гіпертензії у пацієнтів різних вікових групп // Ліки України. — 2019. — Т. 4 (230). — С. 40-43.*
2. *Кузнєцова Л.П., Богослав Т.В., Решетілов Ю.І., Бондар М.В. Особливості ведення хворих із коморбідною патологією у клініці внутрішніх хвороб // Запорожский медицинский журнал. — 2015. — Т. 5 (92). — С. 69-73. DOI: 10.14739/2310-1210.2015.5.53736.*
3. *Псарьова В.Г. Судинне ремоделювання при різній активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи у пацієнтів з коморбідністю артеріальної гіпертензії та ожиріння // Семейная медицина. — 2019. — Т. 3 (83). — С. 34-36.*
4. *Tomiyama H., Ishizu T., Kohro T., Matsumoto C., Higashi Y., Takase B. [et al.] Longitudinal association among endothelial function, arterial stiffness and subclinical organ damage in hypertension [Internet] // Int. J. Cardiol. — 2018. — Vol. 253. — P. 161-166.*
5. *Амосова К.М., Шишкіна Н.В., Руденко Ю.В. Показники артеріальної жорсткості, хвиль відображення й шлуночково-артеріальної взаємодії в пацієнтів з артеріальною гіпертензією і серцевою недостатністю зі збереженою та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка // Український кардіологічний журнал. — 2017. — № 5. — С. 13-17.*
6. *Коваль О.А., Зубко І.М., Ремоделювання сонних артерій у жінок з артеріальною гіпертензією та його зв'язок із додатковими факторами ризику // Артериальная гипертензия. — 2016. — Т. 6 (50). — С. 64-70. DOI: 10.22141/2224-1485.6.50.2016.89776.*
7. *Долженко М.М., Несукай В.А., Бондарчук С.А., Шершньова О.В. Комбінована антигіпертензивна терапія за рекомендаціями Європейського товариства з гіпертензії та Європейського товариства кардіологів (ESH/ESC2018) // Ліки України. — 2018. — Т. 8 (224). — С. 4-10.*
8. *Shirai K., Suzuki K., Tsuda S., Shimizu K., Takata M., Yamamoto T. [et al.] Comparison of Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI) and CAVI0 in Large Healthy and Hypertensive Populations // J. Atheroscler. Thromb. — 2019 Jul 1. — Vol. 26 (7). — P. 603-615. DOI: 10.5551/jat.48314.*

ПОРІВНЯЛЬНА СТРУКТУРНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЖУВАЛЬНОГО М'ЯЗА ПРИ ЙОДОДЕФІЦИТНОМУ СТАНІ ТА ЙОДОДЕФІЦИТІ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ СТРУМОГЕНІВ

Н.Т. Саган, О.В. Антимис

Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ

Резюме. Метою дослідження було порівняти особливості морфологічної організації судинного русла й м'язових волокон жувального м'яза щурів при експериментально змодельованому йододефіциті та йододефіциті з додаванням струмогенних речовин. Результати біохімічних досліджень показали зменшення вмісту гормонів щитоподібної залози, особливо в III експериментальній групі. У судинному руслі жувального м'яза збільшується товщина артеріальної стінки, що зумовлено набряковими змінами, які підтверджуються і на субмікроскопічному рівні. Кількість гемокапілярів в 1 мкм^2 зменшувалася на 6,55% ($p<0,01$). М'язові волокна характеризуються нерівномірним чергуванням темних і світлих смужок із набряковими змінами, що підтверджується зростанням діаметра поперечного перерізу у всіх типах м'язових волокон та результатами ультраструктурного дослідження. Ендомізій та перимізій розширені. При дослідженні СДГ активності відмічається зменшення кількісті м'язових волокон із проміжною активністю сукцинатдегідрогенази в 1,5 раза з одночасним зростанням м'язових волокон із низькою активністю сукцинатдегідрогенази (у 2 рази), що можна пояснити зміною кровопостачання.

Ключові слова: йододефіцитний стан, жувальний м'яз, м'язове волокно.

Comparative structural characteristics of the chewing muscle in iododefficient condition and iododefficiency with the use of strumogenes

N. Sagan, O. Antimis
Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk

Abstract. **The aim** of this study was to compare the features of the morphological organization of the vascular bed and muscle fibers of the masticatory muscle of rats in experimentally modeled iodine deficiency and iodine deficiency with the addition of strumogenic substances.

УДК: 616.742+616-092.9+616.441-008.64
DOI: 10.31793/2709-7404.2021.2-1.62

© Н.Т. Саган, О.В. Антимис

Надійшла до редакції 04.03.2021

Адреса для листування (Correspondence): Івано-Франківський національний медичний університет, вул. Галицька, 2, м. Івано-Франківськ, 76018, Україна. E-mail: zdovado@ukr.net

The results of biochemical studies showed a decrease in the content of thyroid hormones, especially in experimental group III. In the vascular bed of the masticatory muscle, the thickness of the arterial wall increases due to edematous changes, which are confirmed at the submicroscopic level. The number of hemocapillaries in 1 μm^2 decreased by 6.55% ($p<0.01$). Muscle fibers are characterized by uneven alternation of dark and light stripes with edematous changes, which is confirmed by an increase in the diameter of the cross section in all types of muscle fibers and the results of ultrastructural examination. In the study of LDH activity, there was a 1.5-fold decrease in the number of muscle fibers with intermediate succinate dehydrogenase activity with a simultaneous increase in muscle fibers with low succinate dehydrogenase activity (2-fold), which can be explained by a change in blood supply.

Keywords: iodine deficiency, masticatory muscle, muscle fiber.

Вступ

Аналіз міжнародних та вітчизняних медичних наукових публікацій свідчить про те, що морфологію жувального м'яза при йододефіцитних станах вивчали тільки в окремих аспектах, переважно фізіологічному. Комплексного морфофункціонального дослідження цих м'язів при йододефіциті нами не знайдено. Ми не виявили жодних робіт, у яких була б використана морфометрія та отримані кількісні показники аналізу змін у жувальному м'язі при таких патологіях. Окрім того, ми розробили нову модель розвитку йододефіцитних станів із додаванням струмогенів, які потенціюють і підсилюють ЙД [2]. Це вказує на необхідність проведення комплексного дослідження, у якому у тварин вивчатимуться структурно-метаболічні перетворення жувального м'яза в умовах змодельованих патологій — йододефіцитних станах.

Тому **метою дослідження** було порівняти особливості морфологічної організації судинного русла й м'язових волокон жувального м'яза щурів при експериментально змодельованому йододефіциті та йододефіциті з додаванням струмогенних речовин.

Матеріали та методи

Матеріалом для дослідження був жувальний м'яз 72 білих безпородних щурів-самців (для нівелювання гормонального впливу). Групи тварин: I група — інтактні, які слугували контролем (не проводили жодних маніпуляцій) (n=12); II група — дослідна — в умовах йододефіцитної дієти (n=12); III — дослідна — в умовах йододефіцитної дієти з додаванням струмогенних продуктів (n=12).

Утримання тварин, їх харчування та маніпуляції з ними проводилися згідно з положенням Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986), Директивою Ради Європи 86/609/ЄЕС (1986), Законом України «Про захист тварин від жорстокого поводження» від 15 грудня 2009 року та наказами МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. і відповідали вимогам комісії з питань етики ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» (протокол № 97/17 від 19.10.2017 р.). Евтаназія тварин здійснювалася шляхом введення тіопенталу натрію (2% розчин у дозі 25 мг/кг маси). Для вирішення поставлених завдань використані такі методи дослідження: моделювання йододефіцитного стану за допомогою базової йододефіцитної дієти [3]; моделювання йододефіцитного стану із додаванням струмогенних продуктів (базова йододефіцитна дієта, до якої додають природні струмогени харчових продуктів — подрібнені сою та арахіс по 1 г) [4]; гістологічне дослідження кровоносних судин та тканинних елементів жувального м'яза [5]; гістохімічні методи; електронно-мікроскопічне дослідження; дослідження біохімічного складу крові (гормонів щитоподібної залози (T_3, T_4)) та вмісту йоду в сечі в експерименті; статистичний аналіз морфометричних (діаметр просвіту кровоносних судин та товщина стінки, кількість гемокапілярів на 1 мкм^2 поперечного перерізу м'яза, кількість м'язових волокон (МВ) різного гістохімічного фенотипу) та біохімічних показників.

Результати та обговорення

Результати біохімічних досліджень показали зменшення вмісту гормонів щитоподібної залози, особливо в III експериментальній групі (табл. 1).

Таблиця 1

Результати біохімічних досліджень на етапах експерименту

Досліджуваний показник		I дослідна група	II дослідна група	III дослідна група
Вміст гормонів у крові, нмоль/л	T_3	2,77±0,12	2,98±0,32**	2,41±0,23**
	T_4	56,58±2,38	67,2±6,62**	62,52±6,85**
Йод у сечі, мкг/л		98,23±3,30	2,32±0,28**	1,55±0,19**

*Примітка. ** p<0,01.*

Таблиця 2

Морфометричні показники (у мкм) діаметра просвіту та товщини стінки кровоносних судин жувального м'яза в експериментальних групах

№ з/п	Судини		I дослідна група	II дослідна група	III дослідна група
1.	Артерії I порядку	Просвіт	120,53±15,65	122,02±4,90	118,96±22,36
		Товщина	38,56±6,38	39,97±4,95	39,93±9,46
2.	Артерії II порядку	Просвіт	80,36±12,19	81,98±16,44	79,23±2,94
		Товщина	25,16±5,43	26,97±6,51	24,32±5,54
3.	Артерії III порядку	Просвіт	63,16±12,37	63,93±9,20	62,21±2,48
		Товщина	19,36±2,53	20,86±4,37	20,37±4,02*
4.	Артерії IV порядку	Просвіт	52,83±10,00	53,06±8,36	51,42±0,35
		Товщина	17,01±2,51	18,64±3,71	18,14±4,18**
5.	Артеріоли	Просвіт	20,10±3,82	21,24±3,05	19,02±4,13
		Товщина	8,3±1,40	10,06±1,56	9,59±1,52****
6.	Гемокапіляри	Просвіт	3,05±1,15	3,47±1,06 *	2,52±1,24*
		Товщина	1,03±0,07	1,85±0,11**	2,31±0,11****
7.	Венули	Просвіт	36,53±6,78	37,31±8,60	37,05±7,56
		Товщина	4,05±0,89	4,65±0,95	4,81±0,83***
8.	Вени ендомізію	Просвіт	58,17±13,89	59,41±10,35	58,77±13,07
		Товщина	7,02±1,56	8,02±1,53	7,63±1,54**
9.	Вени перимізію	Просвіт	123,63±15,47	124,21±5,90	124,83 ±28,81
		Товщина	10,01±1,83	11,04±2,49	10,41±1,7*

*Примітка. * p<0,05, ** p<0,01, *** p<0,001, **** p<0,0001.*

Досліджуючи ангіоархітектоніку жувального м'яза щурів зафіксовано, що в обох експериментальних групах (II і III) уздовж м'язових волокон спостерігається нерівномірний, мозаїчний розподіл кровоносних судин. Морфометричне дослідження судинного русла засвідчило, що артеріальне русло має зменшений діаметр, особливо в II експериментальній групі, товщина стінки при цьому збільшується (табл. 2).

Їх ендотеліоцити набряклі, ядра переміщуються на верхівки нерівномірних випинів внутрішньої еластичної перетинки. Середня та зовнішня еластична перетинки потовщені. Слабо контурує адвентиційна оболонка. Результати наших досліджень можна пояснити впливом недостатності гормонів щитоподібної залози, що призводить до накопичення в тканинах глікопротеїнів із розвитком слизового набряку [6]. Накопичення мукополісахаридів у судинній стінці зумовлює порушення еластичності структур, підвищення проникності судинної стінки [7]. Описані зміни спричиняють порушення кровообігу, що призводить до гіпоксії. У тканинах при цьому відбувається посилення анаеробного гліколізу через недостатню інгібіцію АТФ на гліколітичні ферменти й підвищення їх активності під впливом розпаду АТФ і креатинінфосфату. У результаті активації гліколізу відбувається зменшення запасу глікогену і накопичення піровиноградної та молочної кислот у МВ. Одночасно накопичення лактату в клітинах і крові призводить до послаблення його утилізації й наступного розщеплення в циклі трикарбонових кислот, а також зменшення ресинтезу глікогену із молочної кислоти. Надлишок молочної, піровиноградної та інших органічних кислот сприяє виникненню метаболічного ацидозу, який стає одним із пошкоджувальних факторів дії гіпоксії на клітини й органи [8].

Кількість гемокапілярів в 1 мкм^2 поперечного зрізу МВ зменшилася до 1,57±0,35 (на 6,55%) (p<0,01) у II експериментальній групі та до 1,46±0,21 (на 10,01%) (p<0,01) — у III.

Ультрамікроскопічно виявлено, що в ендотеліоцитах II і III експериментальних груп виникає чимало змін (рис. 1). Ядра ендотеліоцитів набувають неправильної форми, збільшені з інвагінаціями ядерної оболонки. Навколо ядра з'являються вакуолі. У мітохондріях відмічається розріджений матрикс та декомплексація гребенів. Елементи апарату Гольджі розширюються, у ньому утворюються вакуолі зі світлим вмістом. Спостерігаються розширені цистерни і трубочки гранулярної ендоплазматичної сітки. У цитоплазмі з'являються множинні піноцитозні пухирці. Окремі ділянки базальної мембрани розширені та розволокнені з нечіткими контурами.

Гістологічно м'язові волокна жувального м'яза при експериментальному йододефіциті (II та III групи) мають виражену поперечну посмугованість, однак трапляються ділянки з її порушенням. У МВ відмічаються значні набрякові зміни (рис. 2). Спостерігається розширення та порушення звичної структури ендомізію (див. рис. 2). Особливо значні набрякові зміни відмічаються в III експериментальній групі.

При дослідженні СДГ активності м'язових волокон у II експериментальній групі ми

спостерігали зміну в розподілі різних типів волокон зі зменшенням кількості МВ із помірною активністю СДГ (на 6%) і деяке збільшення МВ із низькою активністю (1,39%) порівняно з нормою.

Кількість МВ із високою активністю СДГ залишається майже незмінною (рис. 3). Також помітна значна зміна кількісного складу різного виду МВ у III експериментальній групі. Ми виявили зменшення кількості МВ із помірною активністю СДГ (на 16,87%) і МВ із високою активністю СДГ (на 6,34%) та збільшення МВ із низькою активністю (на 7,54%) порівняно з контрольними значеннями. Деякі вчені пов'язують такий розподіл волоконного складу зі зміною кровопостачання, вважаючи, що білі МВ із гліколітичним типом окиснення менше залежать від погіршення кровопостачання, ніж червоні з окисно-відновним типом метаболізму [3]. Також наші результати підтверджують думку, що проміжні МВ (окисно-гліколітичні) є джерелом диференціювання білих (гліколітичних) та червоних (окисних) МВ [9]. Крім того, спостерігається зростання діаметра поперечного перерізу всіх типів волокон (див. табл. 2).

При субмікроскопічному дослідженні МВ при експериментальному йододефіциті в II і III експериментальних групах нами виявлено порушення поперечної посмугованості міофібрил, деяку розмитість Z-ліній, розширення та просвітлення м'язових тріад, великі оптично просвітлені ядра, мітохондрії з просвітленим матриксом та декомплексованими гребенями.

Висновок

Результати біохімічних досліджень показали зменшення вмісту гормонів щитоподібної залози, особливо в III експериментальній групі. У судинному руслі жувального м'яза зростає товщина артеріальної стінки, що зумовлено набряком і підтверджується на субмікроскопічному рівні. Кількість гемокапілярів в 1 мкм^2 зменшувалася на 6,55% ($p<0,01$). МВ відрізняються нерівномірним чергуванням темних і світлих смужок із набряковими змінами й зростанням діаметра поперечного перерізу у всіх типах МВ та результатами ультраструктурного дослідження. Ендомізій та перимізій розширені. При дослідженні СДГ активності відмічається зменшення кількісті МВ із проміжною активністю СДГ у 1,5 раза з одночасним зростанням МВ із низькою активністю СДГ (у 2 рази), що можна пояснити зміною кровопостачання.

Рисунок 1

Ультрамікроскопічна будова гемокапіляра в II (а) та III (б) експериментальних групах. Електронна мікрофотографія. Зб.: а, б: 8000. Позначення: 1 — еритроцит, 2 — просвіт, 3 — ядро ендотеліоцита, 4 — розволокнена і розширена базальна мембрана, 5 — розширений периваскулярний простір, 6 — інвагінація ядерної оболонки МВ, 7 — мікроклазматоз, 8 — МВ, 9 — ядро з маргінально розміщеним гетерохроматином у МВ

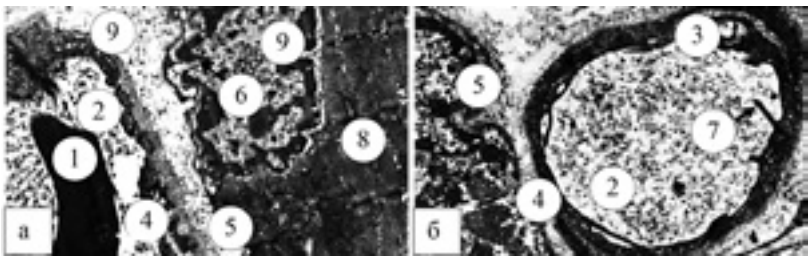


Рисунок 2

Набряк МВ та розширення міжм'язових прошарків у жувальному м'язі при йододефіцитній дієті з додаванням струмогенів. Заб.: а — гематоксилін і еозин; б — трихромне за Масоном; в — гематоксилін-основний-фуксин-пікринова кислота за Ван Гізоном; г — модифікація забарвлення за Малорі. Мікрофотографія. Зб.: а, б, в, г: ок. 10, об. 20. Позначення: 1 — колагенові волокна та розширення ендомізію, 2 — набряк саркоплазми МВ, 3 — набряк ядер МВ

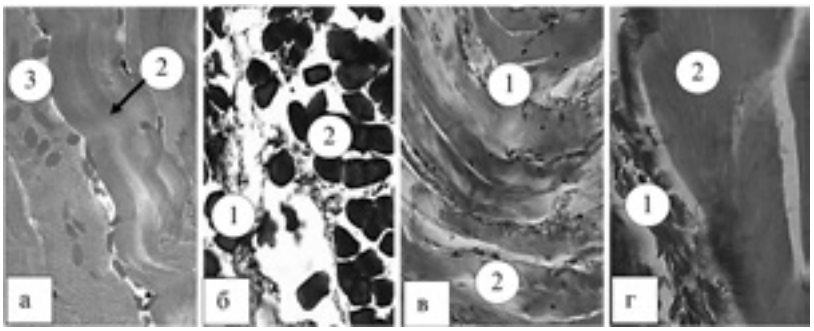
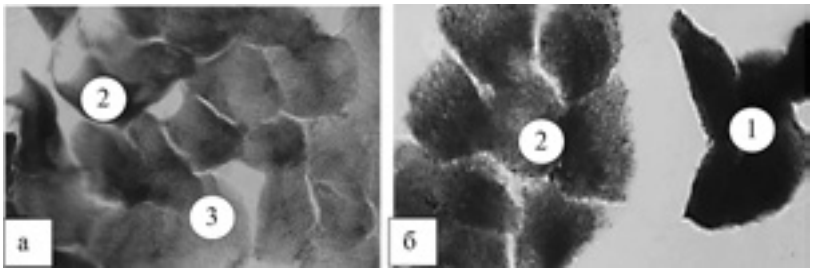


Рисунок 3

Гістохімічна ідентифікація різних типів МВ у жувальному м'язі при йододефіцитній дієті (а) та при йододефіцитній дієті з додаванням струмогенів (б). Заб.: СДГ за М. Нахласом. Мікрофотографія. Зб.: а, б: ок. 10, об. 20. Позначення: 1 — МВ із високою активністю СДГ, 2 — МВ із проміжною активністю СДГ, 3 — МВ із низькою активністю СДГ



Список використаної літератури

1. *Дударева Ю.А., Гурьева А. Оценка состояния щитовидной железы у женщин, находившихся в зоне радиационного воздействия, и их потомков в двух поколениях // Экология человека. — 2015. — № 10. — С. 9-13.*
2. *Бланкова З.Н., Агеев Ф.Т., Середенина Е.М. Гипотиреоз и сердечно-сосудистые заболевания // РМЖ. — 2014. — № 13. — С. 980.*
3. *Кулимбетов М.Т., Рашитов М.М., Саатов Т.С. Моделирование экспериментального гипотиреоза, обусловленного естественным хроническим дефицитом йода в питании // Международный эндокринологический журнал. — 2009. — № 2 (20). — С. 22-27.*
4. *Попадинець О.Г., Саган О.В., Барчук Р.Р., Воянський Р.С., Ананевич І.М., Саган Н.Т., Олійник Н.В., Соболь Л.В., Гвоздик Н.В., Репецька О.М., винихідники; Попадинець О.Г., Саган О.В., Барчук Р.Р., Воянський Р.С., Ананевич І.М., Саган Н.Т., Олійник Н.В., Соболь Л.В., Гвоздик Н.В., Репецька О.М., патентовласники. Спосіб моделювання йододефіцитних станів з додаванням струмогенних продуктів. Патент України № 111647. 2016 лист 25.*
5. *Багрій М.М., Діброва В.А., Попадинець О.Г., Грищук М.І. Методики гістологічних досліджень. Монографія. — Вінниця: Нова книга, 2016. — 328 с.*
6. *Петунина Н.А., Трухина Л.В. Гипотиреоз // Русский медицинский журнал. — 2013. — № 12. — С. 664-666.*
7. *Ткаченко В.И. Гипотиреоз: патогенетические основы клинических проявлений // Сімейна медицина. — 2008. — № 1. — С. 15-19.*
8. *Billat V.L., Koralsztein J.P., Morton R.H. Differential modeling of anaerobic and aerobic metabolism in the 800-m and 1,500-m run // J. Appl. Physiol. — 2009. — Vol. 107 (2). — P. 478-487.*
9. *Чучков О.В. Характеристика системы «двигательное окончание мышечное волокно» мышцы, поднимающей веко крысы, при экспериментальном гипертиреозе // Морфологические ведомости. — 2007. — Вып. 34. — С. 73-75.*

МЕТОДОЛОГІЧНИЙ АНАЛІЗ ПРОЦЕСУ ВИВЧЕННЯ АНАТОМІЇ ЛЮДИНИ СЕРЕД ІНОЗЕМНИХ СТУДЕНТІВ

В.А. Міських, О.Я. Жураківська, М.О. Кулинич-Міських, В.М. Жураківський, У.М. Дутчак, О.В. Антимис, В.М. Перцович, Ю.Л. Ткачук, Т.І. Власюк, Ю.В. Боднарчук

Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ

Резюме. У статті розглядаються питання особливостей вивчення анатомії людини серед іноземних студентів у вищих медичних навчальних закладах України. Розкриваються особливості адаптації та аналізуються фактори, що впливають на пристосування до нової соціальної й культурної сфери іноземних студентів у світлі Стратегії розвитку медичної освіти. Проведений вибірковий аналіз змісту навчальних програм із переважної більшості дисциплін, що вивчаються в рамках навчальної програми, загалом корелює із сучасними тенденціями розвитку медичної науки, а застосування міжпредметної інтеграції навчальних планів супроводжується підвищенням ефективності навчання майбутніх лікарів. Аналізуючи рушійні чинники поведінки студента, спостерігається тенденція, що саме психологічні мотиваційні фактори посідають ключове місце в поведінці особи. Тому одним із центральних завдань вищої школи є аналіз та формування мотивації студента до навчання. Актуальним для підготовки кадрів високого кваліфікаційного рівня є питання оптимізації навчального процесу в навчальних закладах медичного спрямування. З огляду на вищевикладене, заняття з іноземними студентами мають здійснювати найкваліфікованіші й найдосвідченіші викладачі кафедр.

На нашу думку, оптимізацію навчального процесу викладання анатомії людини серед студентів-іноземців варто будувати на основі комплексного та систематичного підходу. А завдяки високому професійному рівню викладання отримаємо зростання якості підготовки фахівців, що дозволить їм успішно працевлаштуватись у лікувально-діагностичних установах різних країн світу.

Ключові слова: адаптація, іноземні студенти, кафедра, анатомія людини, тестовий контроль.

Methodological analysis of the process of studying human anatomy among foreign students

V.A. Miskiv, O.Ya. Zhurakivska, M.O. Kulynych-Miskiv, V.M. Zhurakivsky, U.M. Dutchak, O.V. Antimis, V.M. Pertsovych, Yu.L. Tkachuk, T.I. Vlasyuk, Yu.V. Bodnarchuk

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk

Abstract. The article considers the peculiarities of studying human anatomy among foreign students in higher medical educational institutions of Ukraine. The peculiarities of adaptation

УДК: 378.147+614.253.4+611
DOI: 10.31793/2709-7404.2021.2-1.67

© В.А. Міських, О.Я. Жураківська, М.О. Кулинич-Міських, В.М. Жураківський, У.М. Дутчак, О.В. Антимис, В.М. Перцович, Ю.Л. Ткачук, Т.І. Власюк, Ю.В. Боднарчук

Надійшла до редакції 05.03.2021

Адреса для листування (Correspondence): Івано-Франківський національний медичний університет, вул. Галицька, 2, м. Івано-Франківськ, 76018, Україна. E-mail: zdovado@ukr.net

are revealed, and the factors influencing the peculiarities of adaptation to the new social and cultural sphere of foreign students in the light of the Strategy of medical education development are analyzed.
A sample analysis of the content of curricula in some disciplines studied in the curriculum, in general, correlates with current trends in medical science, and the use of interdisciplinary integration of curricula, which would be accompanied by improved training of future doctors. Analyzing the driving factors of student behavior, there is a tendency that it is psychological motivational factors that play a key role in a person's behavior. Therefore, one of the central tasks of higher education is the analysis and formation of student motivation to study. The issue of optimization of the educational process in medical educational institutions is relevant for the training of highly qualified personnel, classes with foreign students should be carried out by the most qualified and most experienced teachers of the departments.
In our opinion, the optimization of the educational process of teaching human anatomy among foreign students should be built based on a comprehensive and systematic approach. And thanks to the high professional level of teaching, we will get an increase in the quality of training, which will allow them to successfully work in medical and diagnostic institutions around the world.

Keywords: adaptation, foreign students, department, human anatomy, test control.

Знакова подія трапилась на початку 2019 року, коли вперше офіційно затвердили документ, який передбачає комплексний підхід до змін у медичній освіті, — Стратегію розвитку медичної освіти. Втілення зазначеної стратегії дозволить в найближчі 10 років здійснити комплексну реорганізацію системи вищої медичної освіти та змінити підхід до відбору, навчання й професійного становлення українських медиків [1]. Проте через насиченість минулого року різноманітними обставинами, ці зміни не набули широкого розголосу. Враховуючи зміни у вищій медичній освіті та зростання кількості іноземних студентів, що приїжджають на навчання у вищі медичні навчальні заклади України, перед кафедрами, що забезпечують навчальний процес, постають нові питання, які потребують конструктивного їх вирішення. Навчаючи зазначену категорію студентів, необхідно враховувати мовний бар'єр, адже ні українська, ні російська, ні англійська мови для переважної більшості з них не є рідними, та спроби обійтися мінімальним використанням навчальної літератури. Це спричиняє пошук нових підходів до методології проведення практичних занять [2, 3].

Враховуючи конкуренто-орієнтовані запити від представників іноземного студентства, проблематика підвищення якості навчання студентів-іноземців у медичних вузах України розглядається в організації такої системи навчання, яка включає обов'язкову спадковість між теоретичними (медико-біологічними) дисциплінами, що вивчаються на I-II курсах, а також пропедевтичними і клінічними дисциплінами, основний час для яких передбачений на III-VI курсах навчання шляхом застосування предметного й проблемного викладання [2, 4]. Вибірковий аналіз змісту навчальних програм із переважної більшості дисциплін, що вивчаються в рамках навчальної програми, загалом корелює із сучасними тенденціями розвитку медичної науки. Аналізуючи досвід впровадження аналогічної системи, наявний, наприклад, у Канаді, де для інтеграції фундаментальних дисциплін із клінічними перейшли на викладання медико-біологічних дисциплін та враховували проблемний принцип, на вивчення кожної системи виділено 5-6 тижнів [4, 5]. Зазначена методика викладання потребує реорганізації пріоритетів у структурі фундаментальних (базових) знань. Відповідно до програми підготовки іноземні студенти повинні оволодіти знаннями й практичними вміннями як із фундаментальних дисциплін (анатомія, гістологія, фізіологія, біохімія та патологія), так і з базових клінічних дисциплін (терапія, хірургія, акушерство та гінекологія), що характеризуються загальними кінцевими цілями навчання набуття навичок клініко-лабораторної діагностики, лікування й профілактики захворювань людини.

Актуальність підготовки спеціалістів із вищою медичною освітою з числа іноземних громадян, які протягом 6-7 років позбавлені опіки батьків, не викликає сумнівів. Аналізуючи методику навчання іноземних студентів, варто зазначити, що навчання проходить у зовсім незвичних для них умовах: особливості людського спілкування, нове середовище

перебування, враховуючи те, що дозволено і що ні, «сп'яніння» самостійністю, якої не було на батьківщині в таких масштабах. Тому викладання у вузі, коли йдеться про іноземних студентів, повинно формуватися в середовищі постійного вдосконалення і пошуку ефективніших методів, які б дозволили підсилити їх мотивацію до навчання й покращити якість підготовки.

Метою нашої роботи є аналіз шляхів та методики вдосконалення викладання іноземним студентам у медичному вузі.

Мотивація є провідною рушійною силою поведінки людини, і саме психологічні фактори посідають ключове місце в поведінці особи. Тому одним із центральних завдань вищої школи є аналіз та формування мотивації студента до навчання. Актуальним для підготовки кадрів високого кваліфікаційного рівня є питання оптимізації навчального процесу в медичних вищих навчальних закладах, заняття з іноземними студентами мають здійснювати найкваліфікованіші і найдосвідченіші викладачі кафедр. Поряд з опитуванням, яке проводиться за допомогою графічних тестових завдань та ситуаційних задач із бази тестів «Крок» із використанням сучасних цифрових девайсів, відбувається детальний розбір тем, вносяться додаткові пояснення щодо вирішення тієї чи іншої проблеми. Ключовою складовою успішного навчання залишається здобуття студентами знань із підручників, монографій та з використанням сучасних цифрових технологій. Оптимізація змісту та методики викладання анатомії людини іноземним студентам насамперед залежить від рівня мовної підготовки [3]. Враховуючи це, на першому занятті з анатомії людини викладач мусить проаналізувати рівень володіння іноземною мовою кожного студента, адже не у всіх студентів цей рівень достатньо високий для засвоєння матеріалу, а це, у свою чергу, мобілізує викладача та зумовлює перерозподіл уваги в бік навчально-методичного забезпечення кожного заняття, а саме: вологими препаратами, муляжами, таблицями, планшетами, атласами з анатомії людини, скелетом, черепом та окремими кістками. Розбір матеріалу викладачем супроводжується використанням номенклатурних анатомічних термінів, схематичним зображенням окремих структур органів, які корелюють із темою заняття. Якщо студент припускається помилки, викладач пропонує іншому студенту виправити її, що підвищує концентрацію уваги всіх студентів групи та спонукає їх до самоперевірки засвоєних знань. Водночас найбільш складні розділи анатомії, які традиційно важко засвоюються не тільки іноземними студентами, а саме: провідні шляхи головного та спинного мозку, черепні нерви, ендокринна та імунна системи тощо, ілюструються за допомогою анімаційного комп'ютерного відео, що спричиняє більш емоційне засвоєння матеріалу.

Під час усного опитування викладач методом дискусії опитує всіх студентів. Завершується заняття поверхневим опитуванням, метою якого є контроль засвоєння матеріалу з теми заняття. Для об'єктивності оцінювання знань напередодні підсумкового заняття всі студенти мають змогу пройти комп'ютерне тестування з відповідного розділу анатомії людини з використанням цифрових технологій вдома. На нашу думку, найбільш об'єктивний та студент-орієнтований контроль знань дає поєднання тестування й усного опитування. Для більшої візуалізації засвоєних морфологічних знань при вивченні ключових розділів предмета студентів залучають до виготовлення навчальних препаратів шляхом препарування. Ключовим аспектом повноцінного засвоєння матеріалу є належна організація самостійної роботи іноземних студентів. На нашу думку, ефективнішим методом її організації є проведення тематичних занять у секційних залах і фундаментальному анатомічному музеї кафедри на нативних препаратах, що покращить формування асоціативних причинно-наслідкових когнітивних зв'язків при консультативній допомозі чергового викладача. Адже поєднання теоретичного вивчення матеріалу буде закріплюватись і наочним його підсиленням за допомогою вологих препаратів та роботи із секційним матеріалом. Іноземні студенти матимуть можливість власноруч виконувати елементи препарування, що значно підвищує їх зацікавленість і підсилить мотиваційну складову вивчення предмета. Звичайно, великою мірою рівень знань іноземних студентів залежить від високої компетентності, творчих навичок викладачів кафедри.

На сьогодні в провідних країнах світу, де працюватимуть випускники-іноземці медичних навчальних закладів, чільне місце посідають молекулярна цито- і гістофізіологія, молекулярна патологія, що вивчає хвороби на молекулярно-генетичному рівні. Тому навчання майбутніх лікарів базових засад медицини, методологію якого протягом тривалого часу розробляли та впроваджували вітчизняні фахівці, виявилось зміщеним переважно в бік вивчення фізіологічних основ діяльності певних

систем органів. На сучасному етапі розвитку цифрових технологій та рівня діджиталізації молодіжного середовища варто навчальну програму доповнити морфологічним змістом і закласти структурно-функціональні основи базових медичних знань на всіх рівнях організації живих організмів. Важливим, на нашу думку, є необхідність оптимізації методології і змісту навчання фундаментальних дисциплін для студентів-іноземців, серед яких анатомія посяде чільне місце і стане науково-практичною основою медичної науки [7, 8].

Висновки

Аналізуючи певні особливості методології викладання анатомії людини студентам-іноземцям та з урахуванням вищевикладеного, оптимізацію навчального процесу варто будувати на основі комплексного та систематичного підходу. А завдяки високому професійному рівню викладання отримаємо зростання якості підготовки іноземних студентів, що дозволить їм успішно працевлаштуватись у лікувально-діагностичних установах різних країн світу.

Список використаної літератури

1. *Кабінет Міністрів України. Про схвалення Стратегії розвитку медичної освіти в Україні [Internet] 2019 [цитовано 2019 Лютий 27]. Розпорядження № 95-р. Доступно: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/95-2019-%D1%80#Text*
2. *Борисова А.О., Колесник А.О. The role of personal resources as an important factor for the successful intercultural adaptation of foreign students in the country of their education. В: Інноваційні ініціативи організації навчання іноземних здобувачів вищої освіти: тези доповідей [Інтернет]; 2020 квітень; Харків. — Харків, 2020 [цитовано 2021 лютого 24]; с. 21-23. Доступно: https://science.kname.edu.ua/images/dok/konferentsii/2020konf/__04.20.pdf*
3. *Волошан М.М., Волошан Г.А. Адаптація іноземних здобувачів до української інформаційної культури. В: Інноваційні ініціативи організації навчання іноземних здобувачів вищої освіти: тези доповідей [Інтернет]; 2020 квітень; Харків. — Харків, 2020 [цитовано 2021 лютого 24]; с. 32-35. Доступно: https://science.kname.edu.ua/images/dok/konferentsii/2020konf/__04.20.pdf*
4. *Лисак О. Освіта іноземців в Україні: сучасний стан, проблеми та маркетинговий погляд на шляхи їх подолання // Вісник Вінницького політехнічного інституту. — 2016. — № 4. — С. 102-107.*
5. *Свінцицька Н.Л., Гринь В.Г., Каценко А.Л. Особливості формування професійного становлення іноземних студентів під час вивчення дисципліни «Анатомія людини». В: Матеріали навчально-наукової конференції з міжнародною участю. Актуальні питання медичної (фармацевтичної) освіти іноземних громадян: проблеми та перспективи; 2018 листопад 22; Полтава. — Полтава, 2018. — С. 81-83.*
6. *Закусилова Т.О., Різник О.І. Методичний супровід моделювання освітнього середовища для професійної підготовки іноземних студентів у закладах вищої медичної освіти України. В: Інноваційні ініціативи організації навчання іноземних здобувачів вищої освіти: тези доповідей [Інтернет]; 2020 квітень; Харків. — Харків, 2020 [цитовано 2021 лютого 24]; с. 52-55. Доступно: https://science.kname.edu.ua/images/dok/konferentsii/2020konf/__04.20.pdf*
7. *Іваноньків О. Адаптація іноземних студентів до навчання у вищих навчальних закладах України. В: Матеріали міжнародної науково-методичної конференції. Актуальні питання організації навчання іноземних студентів у європейському освітньому просторі; 2014 травень 13-16; Тернопіль. — Тернопіль, 2014. — С. 130-133.*
8. *Свінцицька Н.Л. Шляхи підвищення ефективності навчального процесу з анатомії людини // Вісник проблем біології і медицини. — 2014. — Т. 3 (109). — С. 101-104.*

РОЛЬ ВИКЛАДАЧІВ У ФОРМУВАННІ ОСОБИСТОСТІ ЛІКАРЯ, АБО ПРОДОВЖЕННЯ СТАТТІ ПРО ПРИКАРПАТСЬКІ ТЕРАПЕВТИЧНІ ШКОЛИ

І.Г. Купновицька

Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ

Резюме. У статті відображено роль викладачів терапевтичних кафедр Івано-Франківського національного медичного університету у формуванні терапевтичного бачення і становлення молодих лікарів, вимоги, необхідні для створення лікарів-особистостей. Зокрема, висвітлено формування як терапевта професора Купновицької І.Г., значення при цьому Прикарпатської терапевтичної школи і, зокрема, професорів Вакалюка П.М., Нейка Є.М., Паращак А.П.

Ключові слова: викладач, особистість, лікар, Прикарпатська терапевтична школа.

The role of teachers in shaping the personality of the doctor or the continuation of the article about the Carpathian therapeutic schools

I.H. Kupnovytska
Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk

Abstract. The article reflects the role of teachers of therapeutic departments of Ivano-Frankivsk National Medical University in the formation of therapeutic vision and the formation of young doctors, the requirements necessary for the creation of personal physicians. In particular, the formation as a internist of Professor Kupnovytska IG, the importance of the Carpathian Therapeutic School and in particular, Professors Vakalyuk PM, Neyko EM, Parashchak AP.

Keywords: teacher, personality, doctor, Precarpathian therapeutic school.

УДК: 378.661:371.321:378.147
DOI: 10.31793/2709-7404.2021.2-1.71

© І.Г. Купновицька

Надійшла до редакції 05.03.2021

Адреса для листування (Correspondence): Івано-Франківський національний медичний університет, вул. Галицька, 2, м. Івано-Франківськ, 76018, Україна. E-mail: zdovado@ukr.net

Умирають майстри,
Залишаючи спогад, як рану,
В барельєфах печалі
Уже їм спинилася мить…
При майстрах якось легше,
Вони — як Атланти,
Держать небо на плечах,
Тому і є висота.
Ліна Костенко

Усім відомо, що молоді спеціалісти стоять на плечах своїх учителів чи попередників, але тільки добрі учні пам'ятають і згадують їх багато років по тому. Приємно, що в Івано-Франківському національному медичному університеті вирішили зазирнути в минуле і до 75-х роковин його існування представили окремим нарисом відомих терапевтів Прикарпаття. Із статті першого номера журналу, присвяченого пам'яті професора Бережницького М.М., про терапевтичні школи Станіславщини-Івано-Франківщини випало багато відомих і значущих для фундації терапії професорів і доцентів із різних, очевидно, причин, а жаль…

З висоти свого багаторічного досвіду знаю, що «старі» викладачі терапії в Івано-Франківському медуніверситеті не тільки вчили аускультації й диференціальній діагностиці, але знаходили час, щоб сформувати з нас інтелігентів: яку слухати музику чи читати потрібну і не тільки медичну, а й художню літературу, давали настанови молодим людям, як підтримувати тепло домашнього вогнища, виховувати дітей тощо.

На моє бачення, справжнім аксакалом терапевтичної думки і засновником саме Прикарпатської терапевтичної школи був професор Вакалюк Петро Михайлович, котрий своєю енергією і молодечим запалом навколо себе об'єднав учених і практичних лікарів-терапевтів області. Дивно, що жодна терапевтична кафедра університету не названа його ім'ям, адже він по черзі завідував кожною з них. Ще є багато живих учнів професора Вакалюка П.М., його співробітників, які пам'ятають його організаторський талант, силу його слова. Кожне із занять із пропедевтики, які він вів у нашій групі в далеких 70-х, було цікавим, ми довідувались про медицину США та Європи, про штучну нирку у вигляді маленької валізочки і багато інших цікавих речей. Він учив нас фаху ненав'язливо з приємністю. Пізніше я мала честь працювати на його кафедрі госпітальної терапії у великому колективі, здруженому й очолюваному людиною, котру любила вся медична громадськість області й України. Тоді кафедру прикрашали маститі терапевти — Стефанія Теодорівна Юркевич, Ніна Іванівна Герасименко-Овсяннікова, Амалія Семенівна Ляшкевич, Маргарита Петрівна Косякова — кожна з них залишила якийсь слід у моїй душі і терапевтичній кар'єрі. Ці викладачки були елегантними, підтягненими, справжніми особистостями. Стефанія Юркевич — знаний гематолог, жінка-філософ уміло гуртувала навколо себе молодь, Амалія Ляшкевич учила нас ніколи не призначати лікування без попереднього обстеження, Ніна Герасименко була дуже принциповою і чесною, справедливою, а Маргарита Косякова — взірець вчителя-товариша з добрими порадами для усіх до останніх днів свого життя.

Справжня терапевтична школа почалася для мене, молодого кандидата наук, на кафедрі, очолюваній професором Нейком Євгеном Михайловичем, — кафедрі факультетської терапії, де я під керівництвом професора Анни Петрівни Паращак викладала ендокринологію. До сьогодні саме її методика огляду хворого, її розмови з ним є в основі моїх консультацій хворих. Справжня інтелігентка, начитана і розумна, елегантна жінка-професор стала для мене взірцем жінки-вченого. Лагідним голосом вона як ендокринолог делікатно з'ясовувала в пацієнтів годинами не завжди приємні речі їхнього інтимного і приватного життя і навчила мене бачити цілісність усіх органів і систем. І не дивно, що на обході в кардіологічному відділенні, де вже тиждень лежить пацієнтка, я можу випадково при пальпації живота, на який скарг у хворої немає, виявити міому розмірами в дитячу голівку.

Після трьох років роботи під керівництвом Анни Петрівни я була серед навчального року переведена до терапевтичного відділення кафедри під пряме керівництво професора Нейка Є.М. Патофізіолог у душі, Євген Михайлович кожен симптом розглядав із точки зору патогенезу і вніс у розуміння фармакотерапії захворювань чітку систему патогенетичного лікування. Весь колектив кафедри — професор Ванджура Ірина Петрівна, доцент Українська Тамара Миколаївна і тоді ще молоді доценти, асистенти Середюк Н.М., Глушко Л.В., Думка Р.М. і багато інших — був єдиним цілим, не один раз долали разом дорогу додому з жартами і добрим настроєм. Саме там я навчилася великому ентузіазмові щохвилинної праці, була кинута у вирій виїздів машин і вертольотів санавіації

по області. Саме така школа виробила в мені ціпкість і стрункість терапевтичного мислення.

На кафедрі госпітальної терапії мій вишкіл продовжили професор Вакалюк Петро Михайлович, професор Денисюк Віталій Іванович, розумник-поліглот доцент Раппопорт Герберт Лупович. Кафедра саме тоді перемістилася в новозбудований корпус тодішньої обласної клінічної лікарні на вулиці Івана Мазепи, тепер обласного клінічного кардіологічного центру, і були створені вперше в області пульмонологічне відділення й відділення торакальної хірургії. У пульмонологічному відділенні почалася наша спільна робота з доцентом Волосянком Богданом Михайловичем, асистентом Бигаром Петром Васильовичем на кафедрі в професора Вакалюка П.М. Ми добре влилися в колектив і стали одним його цілим. Почалися бронхоскопії, які проводив разом із лікарем Кушицьким З.І. доцент Волосянко Б.М. Я поринула в пульмонологію. І знову нове детальне вивчення перкусії, пальпації грудної клітки і співставлення з рентгенологічною, томографічною діагностикою, дискусії з фтизіатрами, найчастіше з доцентом Струтинським Михайлом Івановичем, онкологами. Для себе я зрозуміла, що навчання моє має і далі продовжуватися щодня.

І мені сьогодні дивно, що на обході професора лікар, доповівши свого хворого, виходить із палати, ніби вже йому нічого не потрібно. Адже обхід професора — це велика школа навчання для кожного не тільки з боку професора, який, може, не додасть щось нового в розуміння перебігу захворювання чи його лікування, але й кожен хворий, якого ти побачиш, адже кожна людина має свій унікальний перебіг патології. А консиліуми! Це найвища школа терапевтичної мудрості, коли біля пацієнта з невідомим діагнозом чи з тяжким перебігом захворювання збирається кілька фахівців різного профілю високої кваліфікації, вирішується послідовність діагностичних методів, часом місце й обов'язково способи лікування. Там кожен лікар може набратися мудрості більше, ніж за все університетське навчання.

Життя потроху розпоряджалося з нами всіма, університет губив свої кадри з різних причин — хто відходив, хто виїжджав, а нам треба було далі «перти плуга» — самим рости і вчити інших. Кафедру зайняли професор Паращак А.П., потім професор Середюк Нестор Миколайович. Учень Петра Михайловича професор Середюк Н.М., заслужений діяч науки і техніки України, є і понині багатолітнім керманичем кафедри, знаним лікарем на всю Україну і Європу, за що одержав у 2020 році громадське визнання у формі Ордена Святого Пантелеймона — найвищої терапевтичної нагороди в Україні. Під керівництвом професора Середюка Н.М. велика кафедра сумлінно і цікаво працювала, у цей час я здобула вчене звання доцента. Мушу сказати, що в 70-80-х роках це було цілком не просто. Людина мала бути еталоном у педагогічній, науковій, виховній і лікувальній роботі. І далеко не кожен кандидат медичних наук навіть після 10 років праці ставав доцентом. Це зобов'язувало мене до подальшого наукового росту і планування докторської дисертації. Робота в кардіологічних відділеннях із гіпертензивними кризами, гострими коронарними ситуаціями, коли не тільки в області, але й у державі ще не проводяться коронароангіографії, стимулювала до навчання.

Тому далі мій вишкіл відбувався у великому науковому центрі — Інституті кардіології імені Миколи Стражеска. У ті 90-ті роки навіть страшно було зайти до тієї установи, не те що дихати там і бути протягом трьох років постійно. Стаціонарна докторантура під керівництвом професора Боброва В.О. багато дечому мене навчила. Слухати настанови професорів Следзевської Я.К., Яновського Ю.І. — корифеїв кардіології, працювати пліч-о-пліч із професорами Лутаєм М.І., Воронковим Л.С., Циганковим А.Т., Воронковим Г.С., Смирновою І.М., Соколовим Ю.М., доцентом Давидовою І.В. і багатьма іншими було для мене великим щастям і великою школою. Це не було легко через матеріальні труднощі й інтенсивну працю (за три роки опубліковано понад 40 наукових робіт), але це були найкращі роки мого життя. Крім того, що вони підвищили мій науковий і терапевтичний рівень, я мала можливість брати участь у всіх подіях, що відбувались у Києві в 1992-1993 роках. Я не тільки засвоїла аритмологію, ішемічну хворобу серця, але і всі аспекти людяності, патріотизму, співпраці й наукової творчості.

Повернувшись через три з половиною роки як доктор медичних наук на своє робоче місце, я старалась, як стражесківець, викладати кардіологію студентам VI курсу, але як представник Прикарпатської наукової терапевтичної школи тримала високо саме її прапор. Через призму бачення медицини на Івано-Франківщині навчала студентів терапевтичному мисленню, логіці цілісності всіх органів і систем у людині та цінності її душі.

Оскільки мій науковий шлях починався з аспірантури на кафедрі фармакології, де мною під керівництвом професора Ковшара Федора Васильовича була написана кандидатська дисертація, ректор університету професор Нейко Є.М. вирішив, що за рівнем свого росту я можу очолити кафедру фармакології, реорганізувавши її й об'єднавши з курсом клінічної фармакології. Люблячи роботу в клініці і бачачи себе терапевтом, я почала чинити спротив ректору і просила залишити мене на своєму місці професора кафедри госпітальної терапії. Та як би я не чинила опір, ситуація змінитись не могла, бо в університеті підріс фармацевтичний факультет до такого рівня, що студентам було потрібно викладання клінічних дисциплін, і кафедра клінічної фармакології з курсом фармакології стала фактично кафедрою терапії фармацевтичного факультету.

Пройшовши такий великий науковий шлях різними кафедрами університету, я почала разом зі своєю вихованкою доцентом Дзвіняцькою Оксаною Федорівною будувати свою кафедру за відомими зразками Прикарпатської терапевтичної школи — і всі види нашої педагогічної, методичної, наукової, виховної та лікувальної роботи почали моделюватись, як годиться в Івано-Франківському медичному вищому навчальному закладі. Маленький колектив я сформувала, як на мою думку не зле, утворилась наша своя терапевтична школа — 10 кандидатів медичних наук, молодих, вдумливих, інтелігентних людей, котрі користуються авторитетом у лікарів області й кардіоцентру, студентів і викладачів університету, котрі поряд із засадами внутрішньої медицини добре володіють знаннями з фармакології і клінічної фармакології, що робить нас на голову вище від терапевтів.

Доценти Губіна-Міщук Наталія Василівна, Фітковська-Кутинська Ірина Петрівна, Белегай-Сулій Роксоляна Ігорівна — основне ядро кафедри, своїм авторитетом вони підтягують молодь — доцента Данилюк Оксану Ігорівну, асистентів Дронь Любов Анатоліївну, Романишин Нелю Іванівну, Микулу Юлію Ігорівну. Терапевтичну школу університету становлять і доценти нашої кафедри Калугіна Світлана Михайлівна і Клименко Віра Іванівна, оскільки вони ціле своє наукове життя прожили на кафедрі клінічної фармакології та фармакотерапії, але є науковими вихованцями професорів Гудивок Ярослави Степанівни та Вакалюка Ігоря Петровича. Від нашого колективу невіддільна і практична лікарка, що займається науковою роботою, захистила кандидатську дисертацію, — Мартинів Ілона Володимирівна, яка періодично є викладачем-сумісником нашої кафедри. Відчуття дружньої підтримки в біді, потреба зробити ще сьогодні вчасно та якісно, висока ерудиція і працьовитість притаманні нашому колективу. І хто б не з'явився серед нас, з яким баченням і світоглядом, він стає таким, як ми, або просто відходить від нас. Бо бути в терапевтичній школі — це означає бути одним із них, тих, що засвічують факел знань для студента, що є взірцем для нього, що живуть і світять собою, горять для науки світу.

НАЙЩИРІШІ ВІТАННЯ ЗІ СЛАВНИМ ЮВІЛЕЄМ, ПАНЕ АКАДЕМІКУ! ФРАНКІВЩИНА ПИШАЄТЬСЯ ВАМИ…

У перший весняний день видатний вчений та громадський діяч, президент Світової федерації українських лікарських товариств, професор, доктор медичних наук, академік НАМН і член-кореспондент НАН України, заслужений діяч науки і техніки Любомир Антонович Пиріг приймав вітання зі славним ювілеєм. Тож колектив редакції журналу «Терапевтика імені професора М.М. Бережницького» приєднується до всіх вже виголошених вітань і сердечно та щиро вінчує Любомира Антоновича. З роси та води, пане Академіку! Споглядаючи на його життєвий шлях та творчий ужинок, виникає одне єдине бажання сказати: «Браво! Браво, пане Академіку!» І звичайно, як і заведено в таких випадках, можна було б далі просто продовжити нескінченний перелік звань та нагород шановного ювіляра. Та хіба суто сухо формальним переліком звань, здобутків та нагород сердечно скажеш про звитягу такої Людини, Лікаря, Вченого, Громадянина повною мірою?

DOI: 10.31793/2709-7404.2021.2-1.75

© М. Дземан

Надійшла до редакції 09.03.2021

Адреса для листування (Correspondence): Івано-Франківський національний медичний університет, вул. Галицька, 2, м. Івано-Франківськ, 76018, Україна. E-mail: zdovado@ukr.net

У фаховому та науковому дискурсі академік Пиріг Любомир Антонович є творчим продовженням зіркової плеяди постатей Київської школи внутрішньої медицини. Він є вихованцем Київської школи терапевтів заслуженого діяча науки УРСР, лауреата Державної премії УРСР, професора Анатолія Петровича Пелещука. У суворо науково-академічному сенсі ця визначна школа є прямою спадкоємницею наукових, терапевтичних та гуманістичних традицій української академічної терапевтичної школи академіка Феофіла Гавриловича Яновського. Професор Пелещук А.П. є вихованцем і спадкоємцем академіка В.М. Іванова, який був одним із найближчих учнів легенди української медицини «святого лікаря» Ф.Г. Яновського. За цього Анатолій Петрович ще й неодноразово підкреслював, що пишається тим, що йому пощастило бути слухачем повного лекційного курсу із внутрішньої медицини трьох академіків — М.Д. Стражеска, тоді ще професора В.М. Іванова та доцента В.Х. Василенка. У науковому плані школа професора А.П. Пелещука успішно продовжила розпочаті академіком Ф.Г. Яновським фундаментальні дослідження із нефрології. Любомир Антонович — автор концепції клінічної еволюції гломерулонефриту і у своїй науковій діяльності не тільки безпосередньо продовжив, а й вдало об'єднав розпочаті на початку XX сторіччя академіком Ф.Г. Яновським наукові дослідження із нефрології та курортології. Серед них і чи не вперше у світі питання санаторно-курортного етапу лікування трансплантованої нирки. Зрештою, що стосується нефрології, то тут ужинок академіка Пирога Л.А. є фундаментально повноцінним. У його активі модерні наукові дослідження, а також організація нефрологічної служби в Україні, заснування кафедри нефрології в НМАПО імені П.Л. Шупика та самої Української асоціації нефрологів. За цього потрібно відмітити, що Любомир Антонович Пиріг як продовжувач терапевтичної школи, яка на тлі такої популярної в сьогодення вузької спеціалізації, непохитно залишається на позиціях практика фахівця-інтерніста, має поважний науковий доробок у багатьох розділах внутрішньої медицини. Результати його наукових здобутків викладені в понад 600 друкованих працях та запатентовані в 7 винаходах. Він автор та співавтор 33 методичних рекомендацій та посібників, 8 інформаційних листів. У науковій школі академіка Пирога Л.А. підготовлено 21 кандидата та 3 докторів медичних наук. Оприлюднені у відкритому друці із науково-практичних аспектів медицини рецензії, інформації та дискусії, у яких Любомир Антонович брав участь, становлять близько восьми десятків. Його науково-популярні публікації (37) та медико-публіцистичні статті (178) завжди викликають особливий інтерес, а інтерв'ю є актуальними, і 67 із них опубліковано у відкритому друці.

Любомир Антонович Пиріг пишається тим, що він уродженець мальовничого галицького містечка Рогатин на Прикарпатті. Сам він про це сказав так: «Киянином став за місцем проживання, роботи, сімейного життя, але все-таки залишаюсь «з Рогатином у душі і пам'яті»… Вдячний я моїм батькам, рідному Рогатинові, які заклали підвалини моєї свідомості та переконань як людини, громадянина, українця, яким я завжди був вірним». Прикарпаття… Цей боголюбивий край дав медицині багато сподвижників медичної галузі. Звитяга багатьох синів та дочок Галичини ще чекає своїх дослідників, які повернуть їх добрі імена вдячним нащадкам. А серед вже відомих хоча б академік І.Я. Горбачевський, піонер дослідження мінеральних вод і організатор перших галицьких курортів Теодор Тарасевич, професор-терапевт Йосиф Дітль, доктор медицини Софія Окуневська, доктор медицини та адмірал Ярослав Окуневський… Усі вони (окрім уродженця м. Станіслава Теодора Тарасевича та Софії Окуневської) не тільки вимушено навчались, але й працювали у світах. Але всі вони завжди відстоювали права української спільноти і завжди до самопожертви допомагали своїм краянам. За зробленими справами академік Пиріг Л.А. серед цих достойників-краян посідає почесне місце.

Любомир Антонович завжди вирізнявся активною громадською позицією. Як уродженець нескореної Галичини, він особливо гостро є чуттєвим до нищення національної ідентичності свого народу. У період тотальної русифікації, підступно здійснюваної під прапором лжеінтернаціоналізму, вперто відстоював своє Богом дане право читати лекції рідною мовою в Києві — столиці української держави. Мабуть же, все розумів та й наочно бачив усі репресії тоталітарного режиму. Ілюзій бути не могло. Але… інакше просто не міг. Тож у вирішальний момент відновлення незалежності України він не вагаючись погоджується балотуватися у своєму рідному Рогатині в депутати до Верховної Ради України. У 1990-1994 рр. Л.А. Пиріг — народний депутат Верховної Ради України. Він член парламентської опозиції «Народна Рада», голова підкомісії збереження генофонду нації та надзвичайних ситуацій Комісії з питань охорони здоров'я. У той період медична та наукова спільнота отримала безкомпромісного трибуна у відстоюванні її прав у вищій законодавчій установі. Ось так Любомир Антонович на зрозумілій для бюрократів мові в лютому 1994 року при обговоренні «Закону про науку» визначив, що нагально потрібно для української дійсності: «Для того, щоб вимагати патріотизм і національну свідомість від науковців, щоб вони не роз'їжджалися по закордонах, повинні сидіти тут в урядовій ложі національно свідомі міністри, національно свідомі урядовці, які могли б забезпечити національну науку матеріально». «Чи встиг би я в професійній діяльності осягнути більшого, не будучи депутатом?» ставить Любомир Антонович сам собі сакраментальне питання в книзі спогадів «Було колись…» і відповідає: «Очевидно, так».

Розуміючи крайню необхідність поновлення та творення в Україні органів самоуправління медичної спільноти, Л.А. Пиріг стає в 1990 році одним з ініціаторів заснування Всеукраїнського лікарського товариства й очолює його. З 2000 року він стає і президентом Світової федерації українських лікарських товариств. Якщо проаналізувати короткий перелік основних дат та подій творчого життєвого шляху Любомира Антоновича, то звертає на себе увагу період 2012-2016 років, а його невпинна активність у громадському житті в досить поважному віці викликає особливу повагу й захоплення.

ОСНОВНІ ДАТИ ЖИТТЯ

Пиріг Любомир Антонович народився 1 березня 1931 року в хліборобській родині в м. Рогатині Станіславівського воєводства Речі Посполитої Польщі (тепер Івано-Франківська область, Україна).

1937 р. — пішов до 1-го класу «Рідної школи» у Рогатині.

1948 р. — закінчив із медаллю десятирічну середню школу в Рогатині і вступив на лікувальний факультет Львівського медичного інституту.

1954 р. — закінчив із відзнакою Львівський медичний інститут, рекомендований на наукову роботу (аспірант кафедри загальної гігієни).

1955 р. — перервав навчання в аспірантурі за власним бажанням у зв'язку з переходом на клінічну роботу.

1955-1958 рр. — ординатор, заступник головного лікаря з лікувальної роботи санаторію «Мармуровий палац» курорту Моршин.

1958-1961 рр. — аспірант кафедри терапії Київського інституту вдосконалення лікарів та (згодом) відділу клінічної фармакології Українського інституту клінічної медицини ім. акад. М.Д. Стражеска.

1961-1962 рр. — лікар-науковець відділу цього ж інституту.

1962 р. — захист кандидатської дисертації «Деякі показники функціонального стану шлунка при лікуванні ревматизму та інфекційного неспецифічного поліартриту АКТГ і кортизоном».

1962-1972 рр. — асистент, доцент кафедри терапії Київського державного медичного інституту ім. акад. О.О. Богомольця.

1971 р. — присвоєне вчене звання доцента.

1972-1973 рр. — завідувач кафедри лікувальної фізкультури і лікарського контролю Київського державного медичного інституту ім. акад. О.О. Богомольця.

1973-2002 рр. — завідувач відділу терапевтичної нефрології Київського НДІ урології та нефрології (Інституту урології та нефрології АМН України).

1976-1990 рр. — заступник директора з наукової роботи цього ж інституту.

1978 р. — захист докторської дисертації «Эволюция острого и хронического гломерулонефрита».

1979-1993 рр. — головний нефролог МОЗ України.

1982-2005 рр. — президент, з 2005 р. — почесний президент Української асоціації нефрологів.

1988 р. — присвоєно вчене звання професора.

1990-1994 рр. — народний депутат Верховної Ради України, голова підкомісії збереження генофонду нації та надзвичайних ситуацій Комісії з питань охорони здоров'я.

1990-2007 — президент, з 2007 р. — почесний президент Всеукраїнського лікарського товариства.

1990 р. — обраний членом НТШ (Львів).

1991 р. — обраний членом-кореспондентом НАН України.

1992 р. — присвоєно почесне звання «Заслужений діяч науки і техніки України».

1993 р. — обраний академіком АМН України.

1995-2010 рр. — завідувач, з 2010 р. — дотепер — професор кафедри нефрології та нирково-замісної терапії Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика.

2000-2016 рр. — президент, з 2016 р. – дотепер — почесний президент Світової федерації українських лікарських товариств.

2012-2021 рр. — член редколегій та редакційних рад численних медичних періодичних видань, редколегії Енциклопедії сучасної України, вченої ради Інституту енциклопедичних досліджень НАН України, член президії Правління Івано-Франківського земляцтва в Києві.

НАГОРОДИ

Знак «Відмінник охорони здоров'я» (1976).

Почесна грамота МОЗ УРСР (1981).

Медаль «В пам'ять 1500-річчя Києва» (1982).

Почесна грамота Всесоюзного товариства терапевтів (1985).

Орден «Знак пошани» (1986).

Почесна грамота Українського лікарського товариства Північної Америки (1989).

Почесні грамоти Світової федерації українських лікарських товариств (1992,1996,1998, 2000, 2006).

Почесна грамота Президії НАН України (2000).

Медаль (2003) і Почесні грамоти (2001, 2006) Президії АМН України.

Почесна грамота Верховної Ради (2010).

Почесна грамота Кабінету Міністрів України (2003).

Почесна грамота Київського міського голови (2002, 2004).

Почесна грамота Асоціації філателістів України.

Диплом і Почесна відзнака Товариства «Україна-Світ».

Диплом до 2000-ліття Різдва Христового від УПЦ Київського патріархату (2000).

Орден Святого Рівноапостольного кн. Володимира Великого III ступеня.

Орден Ярослава Мудрого (2007).

Медаль ім. акад. М.Д. Стражеска «За заслуги в охороні здоров'я» (2009).

Хрест Пантелеймона Цілителя МОЗ України (2010).

Медаль Івано-Франківської обласної держадміністрації та обласної ради народних депутатів «За заслуги перед Прикарпаттям» (2011).

Три дипломи «Національної медичної премії» (2010).

Лауреат фонду Тараса Шевченка (1996).

Лауреат премії ім. Олекси Гірника (2005).

Почесний доктор Одеського державного медичного університету (1996).

Почесний член Українського лікарського товариства у Львові (1998).

Лауреат Державної премії в галузі науки і техніки України (2009). Грамота Департаменту охорони здоров'я МОЗ України (2008). Відзнака НМАПО ім. П.Л. Шупика (2009).

Медаль Мар'яна Панчишина УЛТ у Львові (2010).

Відзнака НАН України «За наукові заслуги» (2011).

Медаль «За працю та звитягу в медицині» (ВУЛТ, 2011).

Поважний перелік. А за цим сухим і далеко не повним офіціозом визнання творчого ужинку академіка Л.А. Пирога на медичній, науково-педагогічній та державотворчих нивах. За ним понад 65-річна невтомна творча діяльність. Із задоволенням продовжимо цей перелік скромною світлиною із життєвих буднів. У ній визнання та вдячність нового, молодого покоління лікарів України. Ця світлина взята із «настінної» студентської творчості. Знайшли ми її, зацікавлено розглядаючи студентські «стінні шпальти» у клініці, яка є науково-педагогічною Alma mater нашого ювіляра. Знаходяться вони на затишному балконі навпроти кабінету професора, де і сьогодні проходять державні іспити випускників вже Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця. Її творці — випускники Київського медичного інституту вже такого далекого 1971 року. Саме в цей рік Любомиру Антоновичу було присвоєно вчене звання доцента.

Публіцистичний доробок академіка Пирога Л.А. є вражаючим, а щодо української

філателістики — феноменальним. Звичайно, громадський діяч не може бути успішним без належної публіцистичної присутності (а ще краще діяльності). Тільки щодо нашого ювіляра, то публіцистика — це відгук на поклик душі, талант і покликання. Для кон'юнктури так не пишуть. Він у своїх спогадах згадує, як у 1948 році став перед проблемою вибору фаху. Перед тим були проби пера шкільного періоду. І все ж серед захоплень філологією, історією та медициною Любомир Антонович за тих обставин вибирає фах лікувальної справи. І сьогодні він говорить: «Не шкодую, що став лікарем, хоча потяг зацікавлень до гуманітарної сфери — постійний». Публіцистика Л.А. Пирога становить понад 100 газетних та журнальних статей, а останніми роками світ побачили дві чудові книги спогадів («Було колись…», К.: Світ Успіху, 2013. 368 с. та «День за днем… Рік за роком…», К.: Світ Успіху, 2013. 496 с.). Перша філателістична публікація Любомира Антоновича «Україніка філателістична. Іван Франко» побачила світ ще в 1966 році. Ну, а його останні дві новаторські монографії «Медицина України в дзеркалі філателії» (К.: ВД «Авіцена», 2013) та «Тарас Шевченко у світі філателії. Пошук. Наглядність. Достовірність» (К., 2014. 306 с.) є унікальними. Загальна кількість друкованих робіт із філателістики є поважною і становить понад 150. А вже із вдосконаленням та здобуттям класу лікарської майстерності прийшла потреба самореалізації і в медичній публіцистиці. Як відзначає сам Л.А. Пиріг: «На медичну публіцистику мене «потягнуло»… з 1983 року, коли в журналі «Київ» вийшла моя стаття «Медицина сьогодні: здобутки і втрати».

Серед історико-публіцистичного доробку Пирога Л.А. особливе місце посідають праці щодо його родоводу. Ювіляр розглядає свою родину «як дзеркало долі галичан XX сторіччя», але подає її генеалогію із середини XIX сторіччя до своїх онуків. За цього він підкреслює, що на сьогодні географія його родоводу розширилась і на Американський континент. Щодо витоків, то Любомир Антонович вважає, що родовід Пирогів із галицького містечка Рогатин,

«Традиції медицини».
Доцент Пиріг Л.А. у студентських настінних написах. 1971 р.

імовірно, походить від козака Івана Пирога Брацлавського полку («Реєстр Війська Запорізького» від 1649 року) чи Панька Пирога Ведмедівського куреня.

Свій унікальний творчий здобуток енциклопедичної особистості академік Любомир Антонович Пиріг відповідально систематизував у чотирьох виданнях «Біобібліографії» (2001, 2008, 2012, 2017 рр.). Вона містить список наукових публікацій, винаходів, медичних рекомендацій, інформаційних листів з реєстром співавторів, науково-популярних, медико-публіцистичних, публіцистичних, мемуарних статей, інтерв'ю, а також статей з філателістичної україністики, відомості про участь автора у філателістичних виставках, список публікацій про нього.

«День за днем… Рік за роком…» торував свою звитягу академік Л.А. Пиріг. Колектив Івано-Франківського національного медичного університету та редакції журналу «Терапевтика імені професора М.М. Бережницького» сердечно та із найщирішими побажаннями добра, гараздів, здоров'я та творчих успіхів гратулює Вас, пане Академіку, із славним ювілеєм! Ми Вас щиро шануємо. І будьмо!

З повагою та пошануванням долучаються:
Редакція часопису «Терапевтика імені професора М.М. Бережницького»
Колектив Івано-Франківського національного медичного університету
Медична спільнота Прикарпаття

ВИМОГИ ДО ПОДАННЯ СТАТЕЙ ДО ЖУРНАЛУ «ТЕРАПЕВТИКА» ІМЕНІ ПРОФЕСОРА М.М. БЕРЕЖНИЦЬКОГО

Під час подання рукопису до журналу автори повинні підтвердити його відповідність усім встановленим вимогам, зазначеним нижче. У разі виявлення невідповідності поданої роботи пунктам цих вимог редакція повертатиме авторам матеріали на доопрацювання.

- Це подання раніше не було опубліковано і не надсилалося на розгляд до редакцій інших журналів (або вкажіть пояснення в коментарях для редактора).
- Файл подання є документом у форматі Microsoft Word, OpenOffice, RTF або WordPerfect.
- Веб-посилання в тексті супроводжуються повними коректними адресами URL.
- Текст набраний 12 розміром кеглю з одинарним міжрядковим інтервалом; авторські акценти виділені курсивом, а не підкресленням (всюди, крім адрес URL); усі ілюстрації, графіки та таблиці розміщені безпосередньо в тексті, там, де вони повинні бути за змістом (а не в кінці документа).
- Текст відповідає вимогам щодо стилістики та бібліографії — див. нижче.

Керівництво для авторів

Подання статті до розгляду для опублікування

Публікації можуть носити характер оригінального наукового дослідження практичного або фундаментального напрямку, огляду сучасної літератури, лекції, клінічного спостереження, дискусії, дайджесту медичної інформації за окремими напрямками, інформації щодо медичних форумів, іншої актуальної інформації.

Матеріали друкуються українською, російською або англійською мовою.

Крім тексту матеріалу, автори подають:

- ілюстративний матеріал (не більше за 8 рисунків і таблиць);
- список цитованої літератури, причому **давність** щонайменше 50% посилань **має НЕ перевищувати 10 років**;
- три структурованих резюме (українською, російською та англійською мовами) з повною назвою матеріалу, ініціалами та прізвищами авторів, ключовими словами (3-7 ключових слів або словосполучень);
- **супровідний лист** із коротким визначенням (до п'яти речень) **актуальності досліджень провідного співробітника** із цієї тематики установи, у якій виконано науково-дослідну роботу;
- інформацію про авторів: поштову та електронну адресу, номер телефону (за бажанням) одного з авторів, відповідального за листування, для опублікування в журналі, а також додаткові номери телефонів, що забезпечать оперативний зв'язок редакції з авторами; вказують назву установи, у якій працюють автори, місто, якщо авторів декілька і вони працюють у різних закладах, необхідно позначками *, ** персоніфікувати їх.

Адреса для листування (Correspondence): Івано-Франківський національний медичний університет, вул. Галицька, 2, м. Івано-Франківськ, 76018, Україна. E-mail: zdovado@ukr.net

Обов'язково слід вказувати наявність або відсутність фінансової зацікавленості авторів у будь-якій формі, конфлікту інтересів, залучення грантів тощо.

Неприпустимими є плагіат, фальсифікація матеріалів, дублювання вже надрукованих матеріалів.

Перевага віддається матеріалам із **максимальним ступенем доказовості** наукових і медичних результатів.

Матеріал надсилається до редакції з офіційним направленням від закладу, у якому виконано роботу.

Авторський оригінал подається у двох формах — роздрукований на папері та електронною поштою.

Електронна та друкована версії мають бути аналогічними.

Оформлення рукопису

Текст набирають у редакторі *Microsoft Word* (будь-якої версії) гарнітурою *Times New Roman*, 14 пунктів, без табуляторів, переноси в словах відсутні.

- Усі спеціальні знаки набираються за допомогою команд «вставка/символ».
- Розмір аркушів 210×297 мм (формат А4), орієнтація книжкова.
- Інтервал між рядками — півтора, вирівнювання по лівому краю, поля з усіх боків по 20 мм.

Рисунки, таблиці, діаграми та формули мають бути включеними в текст і бажано з ним в одному файлі, а рисунки та фотографії додатково дублюються в окремих оригінальних файлах із відповідною нумерацією.

- **Таблиці** слід будувати в редакторі *Microsoft Word*. Кожна таблиця повинна мати заголовок і порядковий номер.
- **Інші ілюстративні матеріали** (фотографії, малюнки, креслення, діаграми, графіки тощо) позначаються як «рис.» і нумеруються за порядком їхнього згадування в статті.
- **Діаграми та графіки** виконуються у форматах *MS Excel* або *MS Graph* і роздруковуються на лазерному принтері. Для зручності верстки до них додають вихідні дані, що використовувалися для побудови, та електронний варіант. Дозволяється використовувати як ілюстрації чорно-білі малюнки, виконані професійно вручну, їх сканують і подають у форматі EPS.
- **Надписи та позначення** мають бути чіткими та добре читатися за умов зменшення зображення до розмірів журнальної колонки.
- **Фотографії, ехограми** подаються в електронному вигляді, відскановані з роздільністю не менше від 300 dpi та збережені у форматах TIFF або JPEG. Фотографії пацієнтів подаються з їхньої письмової згоди або в такому вигляді, щоб особу хворого неможливо було встановити.
- У назві статті та її тексті, окрім розділу «Матеріали та методи», не слід використовувати торгові назви препаратів.

Якщо рисунок або таблиця з якихось причин (великий обсяг, несумісність із редактором Word) не можуть бути вставленими в текст, на полях навпроти місця їх бажаного розташування ставиться квадратик із номером, наприклад: Табл. 1, Рис. 2.

Структура основного тексту має відповідати загальноприйнятій структурі для наукових матеріалів.

Статті, що містять **результати експериментальних досліджень**, зокрема дисертаційних, і плануються під рубрику «Оригінальні дослідження», складаються з таких розділів:

- «Вступ» (з обов'язковим зазначенням мети роботи)
- «Матеріали та методи»
- «Результати та обговорення»
- «Висновки»
- «Список використаної літератури»

Ці публікації мають включати такі необхідні елементи:

- постановка проблеми в загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими або практичними завданнями;
- аналіз останніх досліджень і публікацій, у яких започатковано розв'язання цієї проблеми та на які спирається автор;
- виділення нерозв'язаних раніше частин загальної проблеми, яким присвячується зазначена стаття;
- формулювання мети роботи;
- виклад основного матеріалу дослідження з повним обґрунтуванням отриманих наукових результатів;
- висновки та перспективи подальших досліджень у цьому напрямі.

Обсяг статей

1. Оригінальне дослідження — 5-10 стор. (2-3 тисячі слів).
2. Огляд — 5-10 стор. (до 80 посилань).
3. Лекція — 6-10 стор.
4. Клінічний випадок — 2-4 стор. (500-1000 слів, резюме — 100 слів).

Резюме до статті мають містити рубрики:

- «Мета роботи»
- «Матеріали та методи»
- «Результати та обговорення»
- «Висновки»

Обсяг резюме — одна друкована сторінка (не більше за 300 слів).

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

Якщо стаття містить опис експериментальних досліджень, зазначте, чи відповідала методика їхнього проведення Гельсінській декларації 1975 року та її перегляду 1983 року.

Повідомте, чи методи знеболення та позбавлення життя тварин, якщо такі брали участь у дослідженнях, узгоджуються з «Правилами виконання робіт із використанням експериментальних тварин», затвердженими МОЗ України.

Правила цитування та оформлення списку використаних джерел відповідно до Ванкуверського цитування та стилю посилань (детальнішу інформацію див. у довідниковому керівництві Citing & Referencing) http://guides.lib.monash.edu/citing-referencing/vancouver

Ванкувер — це стиль нумерації посилань, що часто використовується в медицині та науці й складається з посилань на чужу працю в тексті, позначену числом, і послідовно пронумерованого списку посилань наприкінці статті, що містить повну інформацію про відповідне текстове посилання. Він відповідає правилам, встановленим Міжнародним комітетом редакторів медичних журналів, який наразі підтримується Національною медичною бібліотекою США. Він також відомий як єдині вимоги до рукописів, що представляються в біомедичні журнали.

Загальні правила цитування:

Число присвоюється джерелу в тому порядку, у якому воно цитується в тексті.

Для повторної згадки використовується вже присвоєне джерелу число.

Використовуються арабські цифри (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9) у квадратних [] дужках.

Номери посилань зазвичай розміщуються в кінці речення.

Незалежно від формату важливо, аби пунктуація послідовно застосовувалася до всього документа.

Загальні правила застосовуються як до друкованих, так і до електронних статей.

- Вказати прізвище автора та щонайбільше два ініціали.
- Якщо авторів понад 1, вказати прізвища всіх авторів і розділити їх комою та пропуском.
- Для статей, у яких від 1 до 6 авторів, перерахувати всіх авторів. Для статей із понад 6 авторів перерахувати перші 6 авторів, потім додати «et al.».
- Назви журналів скорочувати (аби розшифрувати / знайти правильні скорочення див. PubMed Journals Database).
- Перед номерами сторінок ставити двокрапку.
- Скорочувати місяці до їх перших трьох букв (без крапок).
- Давати номер тому (без пробілу) з подальшим номером випуску в дужках.
- Скорочувати номера сторінок, якщо це можливо, наприклад: 123-29.

Приклади:

Стаття, у якій від 1 до 6 авторів

Автор AA, автор BB, автор CC, автор DD. Назва статті. Скорочена назва журналу. Дата публікації рік місяць; номер тому (номер випуску): номери сторінок.

Petitti DB, Crooks VC, Buckwalter JG, Chiu V. Blood pressure levels before dementia. Arch Neurol. 2005 Jan;62(I):112-6.

Стаття, у якій понад 6 авторів

Автор AA, автор BB, автор CC, автор DD, автор EE, автор FF, et al. Назва статті. Скорочена назва журналу. Дата публікації, рік місяць; номер тому (номер випуску): номери сторінок.

Hallal AH, Amortegui JD, Jeroukhimov IM, Casillas J, Schulman CI, Manning RJ, et al. Magnetic resonance cholangiopancreatography accurately detects common bile duct stones in resolving gallstone pancreatitis. J Am Coll Surg. 2005 Jun;200(6):869-75.

Статті з електронних журналів

Слово [Internet] у квадратних дужках має стояти після скорочення назви журналу.

Дата цитування [у квадратних дужках] має стояти після дати публікації.

Веб-адреса — у кінці посилання.

Узгодження верстки

Узгодження верстки провадиться особисто автором у PDF-форматі публікації, опрацьованій медичним та літературним коректором видавництва, і є його кінцевою згодою до публікації результатів дослідження.

Шановні автори!

Статті, оформлені не за правилами, не приймаються.

Усі матеріали, що надходять до редакції, підлягають обов'язковому **рецензуванню та редагуванню** відповідно до умов публікації в журналі. Редакція залишає за собою право змінювати стиль оформлення матеріалу. За потреби стаття може бути повернута авторам для доопрацювання.

Коректура авторам не надсилається, уся додрукарська підготовка проводиться редакцією за авторським оригіналом. Відхилені рукописи авторам не повертаються.

Передрук статей можливий лише з письмової згоди редакції та з посиланням на видання.

Положення про конфіденційність

Імена та електронні адреси, вказані користувачами на сайті цього журналу, будуть використані виключно для виконання внутрішніх технічних завдань цього журналу; вони не будуть поширюватись та передаватись стороннім особам.

Університет здорової дитини
НЯНЬКОВСЬКИХ

Ukraine NOW ua

МАМ

ПРАКТИЧНІ АСПЕКТИ ВНУТРІШНЬОЇ МЕДИЦИНИ

22 – 24 квітня 2021 р.

НЯНЬКОВСЬКИЙ С. Л.

НЯНЬКОВСЬКА О. С.

ЧЕРНЯГА-РОЙКО У. П.

СОРОКІВСЬКИЙ М.С.

ТЕМИ СЕКЦІЙ

Секція 1. Кардіологія. Електрокардіографія для сімейних лікарів та лікарів інших спеціальностей.
Секція 2. Пульмонологія
Секція 3. Гастроентерологія
Секція 4. Нефрологія
Секція 5. Ендокринологія
Секція 6. ЛОР
Секція 7. Дерматологія
Секція 8. Неврологія

ШАНОВНІ КОЛЕГИ!!!

Компанія «**МЕДІАМЕД**» — організатор конференцій, виставок, форумів та конгресів — запрошує взяти участь у науково-практичних конференціях, що відбудуться весною 2021 року!

Науково-медичні конференції внесено до Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій, які проводитимуться у 2021 році.

Формат проведення: ONLINE

18-19 березня
м. Харків

Науково-практична конференція з міжнародною участю
«СУЧАСНА ПАРАДИГМА РАЦІОНАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ НЕВРОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ»
НДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України»

25 березня
м. Київ

Науково-практична конференція з міжнародною участю
«ІНФЕКЦІЙНІ ЗАХВОРЮВАННЯ У ДІТЕЙ. СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ДІАГНОСТИКУ, ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКУ»
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця

26 березня
м. Київ

Науково-практична конференція з міжнародною участю
«НОВА КОРОНАВІРУСНА ХВОРОБА ТА ІНШІ ГЛОБАЛЬНІ ВИКЛИКИ В ІНФЕКТОЛОГІЇ»
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця
ГО «Клінічна інфектологія та медицина подорожей».

16-17 квітня
м. Київ

III науково-практична конференція з міжнародною участю
«ПСИХОСОМАТИЧНА МЕДИЦИНА: НАУКА ТА ПРАКТИКА»
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця,
Кафедра медичної психології, психосоматичної медицини та психотерапії
Всеукраїнська асоціація психосоматичної медицини

УЧАСТЬ ДЛЯ ЛІКАРІВ БЕЗКОШТОВНА

Реєстрація для слухачів обов'язкова за посиланням – mediamed.com.ua

Для отримання сертифікату Ви маєте прослухати не менше 50% відсотків матеріалу.

Конференції компанії МЕДІАМЕД призначені тільки для фахівців сфери охорони здоров'я, осіб, які мають вищу або середню спеціальну медичну освіту.

МЕДІАМЕД

+38 098 080-72-66 E-mail: info@mediamed.com.ua

www.mediamed.com.ua @mediamedconferences

www.iem.net.ua/association
www.fb.com/EndoSchool
www.lavconsult.com.ua
e-mail: endoschool@ukr.net
+38 044 33 77 951

Науково-освітній проект

ШКОЛА ЕНДОКРИНОЛОГА

2021

Щорічний цикл регіональних заходів

НАУКОВІ ОРГАНІЗАТОРИ ПРОЕКТУ:
Українська Асоціація клінічних ендокринологів
ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П.Комісаренка НАМН України» (м.Київ)
Кафедра ендокринології НМАПО ім. П.Л.Шупика

ТЕХНІЧНИЙ ОРГАНІЗАЦІЙНИЙ ПАРТНЕР:
«LAV CONSULT»

ФОРМАТ:
інтерактивні лекції, розгляд клінічних випадків, майстер-класи

ФАХ УЧАСНИКІВ:
ендокринологи, сімейні лікарі, неврологи, хірурги

ШКОЛА ЕНДОКРИНОЛОГА-2021:
- **лютий м.Київ**
- **квітень м.Ужгород**
- **червень м.Івано-Франківськ**
- **вересень м.Львів**
- **листопад м.Одеса**

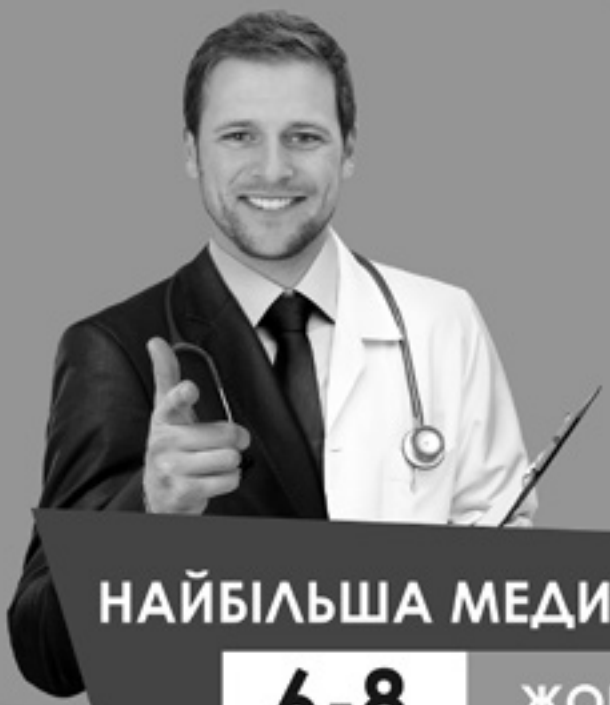
EndoSchool

Галицькі Експозиції
2021
ЛЬВІВСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ
12-14 травня
ПАЛАЦ МИСТЕЦТВ
(вул.Коперника, 17)
26
МЕДИЧНА ВИСТАВКА
«ГалМЕД»
ТЕМАТИЧНІ РОЗДІЛИ ВИСТАВКИ:
• Лікувальне, діагностичне та реабілітаційне обладнання;
• Медичні прилади та інструменти;
• Лабораторна медицина;
• Офтальмологічне обладнання та оптика;
• Фармацевтичні препарати;
• Сучасна клініка та послуги
В рамках виставки:
• V спеціалізована експозиція «РЕАБІЛІТАЦІЯ»
ОСНОВНІ ЗАХОДИ ФОРУМУ:
12 травня Науково-практична конференція «Неврологічна патологія - нові тенденції в діагностиці та лікуванні з позиції міждисциплінарного підходу»
12 травня Науково-практична конференція «Актуальні аспекти діяльності лабораторій в умовах реформування медичної галузі»
12 травня Майстер-клас з надання домедичної допомоги потерпілим «Базисна допомога CPR/BLS та використання зовнішнього автоматичного дефібрилятора AED»
13 травня Факова школа «Репродуктивне здоров'я від А до Я»
13 травня Науково-практична конференція «Реабілітація патології опорно-рухового апарату»
14 травня Майстер-клас «Формування практичних складових комплексу нейрореабілітаційних послуг»
ОРГАНІЗАТОРИ НАУКОВИХ ЗАХОДІВ:
• Українське товариство фізичної та реабілітаційної медицини
• Всеукраїнське об'єднання фізичних терапевтів
• Всеукраїнська громадська організація «Асоціація перинатологів України»
• Всеукраїнська асоціація клінічної хімії та лабораторної медицини
• Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького
• Львівське обласне товариство неврологів
• Львівський осередок ВГО «Асоціації перинатологів України»
• Рада молодих лікарів Львівщини
• Львівський обласний центр громадського здоров'я
• ЛОЦ екстреної медичної допомоги та медицини катастроф
ПАРТНЕРИ ФОРУМУ:
PHILIPS
ПАРТНЕР ВИСТАВКИ:
Інформаційні партнери:
Здоров'я України
ITMED
Health-ua.com
ОРГАНІЗАТОР ФОРУМУ:
Гал-ЕКСПО®
АКЦІОНЕРНЕ ТОВАРИСТВО
тел.: (032) 2949112, 2949113
www.galexpo.com.ua/galmed
www.facebook.com/Lviv.Medical.Forum/

30-а Міжнародна медична виставка

Public Health

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я



PUBLIC HEALTH

НАЙБІЛЬША МЕДИЧНА ПОДІЯ ОСЕНІ!

6-8 ЖОВТНЯ 2021

Київ, Міжнародний Виставковий Центр Ⓜ Лівобережна

MTEC Medical Travel Exhibition & Conference

IX Міжнародна виставка та конференція медичного туризму

LABExpo

Міжнародна виставка лабораторного обладнання, інноваційних технологій і рішень

International Dental Forum

VII Міжнародна виставка стоматологічного обладнання та матеріалів і серія науково-практичних та бізнес-заходів

Організатор: PREMIER EXPO

Тел: +38 (044) 496 86 45
E-mail: ph@pe.com.ua

Безкоштовний квиток на сайті www.publichealth.com.ua

Ваш промокод MEDB

ГОЛОВНІ ПОДІЇ У СФЕРІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

iMF XII МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

ІННОВАЦІЇ В МЕДИЦИНІ – ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ

За підтримки:

Комітету Верховної Ради України з питань здоров'я нації, медичної допомоги та медичного страхування

Міністерства охорони здоров'я України

Київської міської державної адміністрації

Генеральний партнер: Canon

Офіційний партнер:

НСМ МІЖНАРОДНИЙ ФОРУМ МЕНЕДЖМЕНТ В ОХОРОНІ ЗДОРОВ'Я

X ЮВІЛЕЙНИЙ МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС

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

ІІ МІЖНАРОДНИЙ КОНГРЕС З ЛАБОРАТОРНОЇ МЕДИЦИНИ

20–22 квітня 2021 року

УВАГА! НОВЕ МІСЦЕ ПРОВЕДЕННЯ

Організатори: ВАКХАМ LMT

Виставковий Центр «КиївЕкспоПлаза»
Київська обл., с. Березівка
вул. Амстердамська, 1

ВЕСЬ СПЕКТР МЕДИЧНОГО ТА ЛАБОРАТОРНОГО ОБЛАДНАННЯ, ТЕХНІКИ, ІНСТРУМЕНТАРІЮ, НОВИНКИ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ ВІД СВІТОВИХ І ВІТЧИЗНЯНИХ ВИРОБНИКІВ

КРАЇН	25	50	НАУКОВИХ ЗАХОДІВ
ЕКСПОНЕНТІВ	250	500	ДОПОВІДАЧІВ
ВІДВІДУВАЧІВ	10 000	100	ЛІКАРСЬКИХ СПЕЦІАЛЬНОСТЕЙ

НАУКОВО-ПРАКТИЧНІ ЗАХОДИ

ШКОЛИ ТА МАЙСТЕР-КЛАСИ НА ДІЮЧОМУ ОБЛАДНАННІ

З питань участі у виставках:
+38 (099) 532-40-35
med@lmt.kiev.ua

З питань участі у конгресах:
+38 (067) 427-38-86
marketing@medforum.in.ua

WWW.MEDFORUM.IN.UA