

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 | № 3

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

Том 2 | № 3 | 2021

DOI: 10.31793/2709-7404.2021.2-3

Засновник: Івано-Франківський національний медичний університет,
ТОВ «Видавничий дім «Медкнига»

Свідоцтво про державну реєстрацію серія KB №24479-14419P
від 06.07.2020 року

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

Рожко М.М. Голова редакційної колегії (м. Івано-Франківськ)
Вірстюк Н.Г. Головний редактор (м. Івано-Франківськ)
Дзєман М.І. Заступник головного редактора (м. Київ)
Дзєман 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), Чекаліна 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 Szczegieliński (м. Ополь, 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 30.09.2021 р. (протокол № 13)

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 30.09.2021 р.
Формат 60/84 1/8. Наклад 8200 примірників

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

TERAPEVTYKA

of professor M.M. Berezhnitsky

Volume 2 | № 3 | 2021

DOI: 10.31793/2709-7404.2021.2-3

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), Katerynychuk IP (Poltava), Kolesnikova O.V. (Kharkiv), Knyazkova I.I. (Kharkiv), Skrypnyk 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), Moysyeyenko V.O. (Kyiv), Mistctuk V.H. (Ivano-Frankivsk), Ozhogan Z.R. (Ivano-Frankivsk), Seredyuk N.M. (Ivano-Frankivsk), Skrypnyk I.M. (Poltava), Jan Szczegieliński (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 September 30, 2021 (Minutes № 13)

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 30.09.2021
Format 60/84 1/8. Circulation 8200
© Ivano-Frankivsk National Medical University, 2021
© Medknyha Publishing House LLC, 2021

СТОМАТОЛОГІЯ*Т.М. Дмитришин*

Наука, практика та досвід — шлях до мети

5

А.В. Бібен, З.Р. Ожоган

Електроміографічна характеристика жувальних м'язів при ортопедичному лікуванні пацієнтів незнімними конструкціями з діоксиду циркону

9

ВНУТРІШНЯ МЕДИЦИНА*І.Г. Купновицька, Н.М. Романишин, С.М. Калугіна, Н.В. Губіна, Р.І. Белегай, І.П. Фітковська,**В.І. Клименко, О.І. Данилюк, Ю.І. Микула, М.П. Вівчаренко*

Структурно-функціональні зміни міокарда у хворих на стабільну ішемічну хворобу серця після коронарного стентування під впливом інгібітора ІF-каналів синусового вузла

13

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

Взаємозв'язки ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, маркерів запалення з показниками варіабельності серцевого ритму та вуглеводного обміну у хворих із вперше виявленою фібриляцією передсердь і метаболічним синдромом

21

*Р.В. Деніна, Н.М. Середюк, І.П. Вакалюк, Г.Г. Барила, Я.Л. Ванджура,**І.Ю. Ванджура, П.П. Звонар, Д.А. Волинський*

Варіабельність серцевого ритму в постінфарктних хворих із серцевою недостатністю

27

СУПУТНЯ І ПОЄДНАНА ПАТОЛОГІЇ*А.О. Радченко, О.В. Колеснікова*Роль поліморфізму *SOD2* у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та субклінічним гіпотиреозом

34

МІЖДИСЦИПЛІНАРНА КУРАЦІЯ*Н.Р. Матковська, Н.Г. Вірстюк, І.О. Костицька*

Роль резистину в перебігу алкогольного цирозу печінки в поєднанні з ожирінням

41

ДОСЛІДЖЕННЯ МОЛОДИХ ВЧЕНИХ*М.Б. Гайнюк*

Вплив яблучного пектину і препаратів порівняння — кремнію діоксиду та активованого вугілля на рівень рН у середовищах, що імітують умови шлунка, тонкої та товстої кишки

46

ОСВІТНІЙ ПРОЦЕС*Є.Х. Заремба*

Інфаркт міокарда: клініка, діагностика, лікування (лекція)

51

ОРГАНІЗАЦІЯ ТА ІСТОРІЯ МЕДИЧНОЇ ГАЛУЗІ*І.М. Дземан*

Спадкоємність традицій Київської школи внутрішньої медицини (частина 1)

63

НАУКА ПРАКТИЧНІЙ МЕДИЦИНИ*А.Ю. Бречко*

Досвід клінічного застосування L-орнітину-L-аспартату при лікуванні неалкогольної жирової дистрофії печінки

70

Корпоративна інформація ТОВ «НВК «Екофарм»

75

НЕКРОЛОГ

Світлої пам'яті професора Євгенії Хомівни Заремби

77

DENTISTRY*T.M. Dmytryshyn*

Science, practice and experience — the way to the goal

5*A.V. Biben, Z.R. Ozhogan*

Electromyographic characteristics of masticatory muscles in orthopedic treatment of patients with fixed structures made of zirconium dioxide

9**INTERNAL MEDICINE***I.H. Kupnovytska, N.M. Romanyshyn, S.M. Kalugina, N.V. Gubina, R.I. Belegaj, I.P. Fitkovska, V.I. Klymenko, O.I. Danyliuk, Y.I. Mykula, M.P. Vivcharenko*

Structural and functional changes of the myocardium in patients with stable coronary artery disease after coronary stenting under the influence of an if-channels inhibitor of the sinus node

13*M.M. Vasylechko, M.A. Orynychak, N.G. Virstyuk, O.I. Kocherzhat, O.R. Luchko, O.S. Chovganyuk*

Relationships renin-angiotensin-aldosterone system, inflammatory markers with heart rate variability indicators and carbohydrate metabolism in patients with new onset atrial fibrillation and metabolic syndrome

21*R.V. Denina, N.M. Seredyuk, I.P. Vakalyuk, G.G. Baryla, Ya.L. Wanjura, I.Yu. Vanjura, P.P. Zvonar, D.A. Volynskyi*
Heart rate variability in post-infarction patients with heart failure**27****CONCOMITANT AND COMBINED PATHOLOGIES***A.O. Radchenko, O.V. Kolesnikova*The role of *SOD2* polymorphism in patients with hypertension and subclinical hypothyroidism**34****INTERDISCIPLINARY CURATION***N.R. Matkovska, N.H. Virstiuk, I.O. Kostitska*

The role of resistin in the course of alcoholic liver cirrhosis in combination with obesity

41**RESEARCH OF YOUNG SCIENTISTS***M.B. Hainiuk*

The effect of apple pectin and comparison drugs — silicon dioxide and activated carbon on the pH level in environments that mimic the conditions of the stomach, small and large intestine

46**EDUCATION PROCESS***Y.K. Zaremba*

Myocardial infarction: clinical picture, diagnostics, treatment (lecture)

51**ORGANIZATION AND HISTORY OF THE MEDICAL INDUSTRY***I.M. Dzeman*

Succession of Kyiv internal medicine school traditions (part 1)

63**SCIENCE OF PRACTICAL MEDICINE***A.Yu. Brechko*

Practice of clinical use of L-ornithine-L-aspartate to treat non-alcoholic fatty liver disease

70

Corporate information of SPC «EKOFARM»

75**OBITUARY**

In memoriam of professor Yevheniya Khomivna Zaremba

77

НАУКА, ПРАКТИКА ТА ДОСВІД – ШЛЯХ ДО МЕТИ



Микола Михайлович Рожко

Т.М. Дмитришин

Івано-Франківський національний медичний університет

Нещодавно стоматологічна спільнота України та Івано-Франківський національний медичний університет, зокрема, радо вітали ректора Миколу Михайловича Рожка з обранням членом-кореспондентом НАМН України.

Те, що часом здається мрією, може стати реальністю. Праця, наполегливість, поступ вперед, бажання та можливість дати дорогу плеяді молодих науковців — ось шлях до високого визнання, який підкорив Микола Михайлович.

Розпочавши свій шлях у науку в 1985 році, вже в 1998 році захистив першого учня — кандидата медичних наук, а нині — доктора медичних наук професора Палійчука І.В. Із року в рік міцніла наукова школа. Професором Рожком М.М. підготовлено 5 докторів медичних наук: Палійчука І.В., Дмитришин Т.М., Годованець О.І., Проць Г.Б., Пантуса А.В.; 59 кандидатів медичних наук, 3 докторів філософії; пройшли підготовку 18 аспірантів, продовжується виконання 10 дисертацій на здобуття освітньо-наукового ступеня доктора філософії та 3 докторських дисертацій. За кожною роботою — вирішення важливого наукового завдання, внесок у зміцнення здоров'я населення Прикарпаття та всієї України.

Якщо прислухатися до слів відомого англійського поета Оскара Уайльда: «Я не можу керувати напрямком вітру, але завжди можу так поставити вітрила, щоб досягти своєї мети», можемо стверджувати, що власне розбудова стоматологічної наукової школи професора Рожка М.М. відбувається за таким принципом. Сформовано основні наукові напрямки: розробка, удосконалення ортопедичних методів лікування пацієнтів; розробка, планування, надання стоматологічної допомоги населенню, яке проживає в екологічно небезпечних районах Прикарпаття.

Актуальність та важливість науково-дослідних робіт, що виконуються під керівництвом професора Рожка, починаючи з 2007 року і донині мають державну підтримку, фінансуються з державного бюджету. Це напрямки, присвячені вивченню стану стоматологічного здоров'я населення західного регіону України, та розробка пропозицій щодо його збереження й покращення (2007-2010 рр.); розробка методів діагностики, лікування та профілактики стоматологічних захворювань у населення, що проживає в екологічно несприятливих умовах (2011-2013 рр.); комплексна оцінка



DOI: 10.31793/2709-7404.2021.2-3.5

© Т.М. Дмитришин

Надійшла до редакції 26.09.2021

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



Професор Рожко М.М. на прийомі пацієнтів



Напутнє слово Миколи Михайловича на студентській конференції

та оптимізація методів прогнозування, діагностики та лікування стоматологічних захворювань у населення різних вікових груп (2014-2016 рр.); оптимізація лікувально-профілактичних заходів для зменшення рівня стоматологічної захворюваності сільського населення Прикарпаття, яке проживає на антропогенно навантажених територіях (2017-2019 рр.); клінічна ефективність комплексного лікування захворювань твердих тканин зубів і пародонта в населення екологічно несприятливих регіонів (2018-2020 рр.); комплексне морфофункціональне дослідження та обґрунтування застосування сучасних технологій для лікування й профілактики стоматологічних захворювань (2021-2023 рр.).

Результати наукових досліджень лягли в основу отриманої у 2014 році Державної премії в галузі науки і техніки України «Система зменшення техногенного навантаження територій і населення екологічно кризових регіонів». За матеріалами отриманих результатів видано монографію «Система зменшення техногенного навантаження територій і населення

екологічно кризових регіонів України». За час виконання науково-дослідних робіт оглянуто близько 20 тисяч осіб, які проживають в Івано-Франківській області та західному регіоні України, з них — 3568 дітей. Детальне клінічне обстеження проведено в 9468 осіб. Проведені фундаментальні дослідження дозволили розробити систему надання стоматологічної допомоги населенню, яке проживає на техногенно навантажених територіях. Вивчено та доведено на великому клінічному матеріалі негативний вплив на зубощелепну систему людини солей важких металів, які є як результатом сучасного виробництва, так і природного походження, особливо це стосується Калуського та Надвірнянського районів. Встановлено різке збільшення ускладнень за наявності в екосистемі солей важких металів, особливо кадмію. Обґрунтовано лікувально-профілактичні заходи при ураженнях твердих тканин зубів солями важких металів; проведено клініко-експериментальне обґрунтування застосування адгезивних систем V та VII поколінь у постійних зубах у дітей, що проживають у хімічно забруднених районах; обґрунтовано методи профілактики карієсу зубів у дітей, що проживають у різних клімато-географічних зонах Івано-Франківської області; оптимізовано принципи діагностики, лікування та профілактики стоматологічних захворювань у дітей із супутньою патологією щитоподібної залози; клінічно доведено особливості перебігу та лікування хронічного катарального гінгівіту в дітей, що проживають на територіях, забруднених нітратами.

Значні дослідження стосуються вивчення негативного впливу на стоматологічне здоров'я дорослого населення Прикарпаття виробництва хімічної промисловості ВАТ «Оріана», м. Калус. Запропоновано ефективні лікувальні та профілактичні методи щодо зменшення цього негативного впливу; проведено клініко-експериментальне дослідження впливу солей важких металів на тканини пародонта та особливості медикаментозної корекції виявлених порушень; розроблено лікувально-профілактичні заходи лікування патології тканин пародонта в працівників скляної промисловості м. Рогатин; розроблено спосіб лікування генералізованого пародонтиту у хворих на ревматоїдний артрит, які проживають на екологічно несприятливих територіях.

За результатами впровадження вдосконалених методів лікування та профілактики спостерігали зменшення стоматологічної захворюваності на 10-15%. Особливу увагу

присвячено профілактиці та лікуванню дитячого населення Надвірнянського, Богородчанського, Верховинського, Галицького, Калуського районів. У багатьох районах відкрито спільно з громадами стоматологічні кабінети, які функціонують постійно, зокрема, села — Угринів, Білі Ослави, Крихівці, міста — Бурштин, Рогатин, Снятин. Можемо вважати, що започатковано новий напрям у розвитку стоматології, а саме — Стоматологія техногенно-екологічних станів.

Важливий та беззаперечний внесок Миколи Михайловича у вивчення проблем ортопедичного лікування. Удосконалено методи лікування пацієнтів похилого віку з повною відсутністю зубів, зокрема заходи для профілактики та лікування протезних стоматитів, розроблено й впроваджено методи для пришвидшення процесів адаптації до знімних конструкцій зубних протезів, створено нову систему діагностики гігієни ротової порожнини в осіб із знімними протезами та власне диференційований комплекс професійних та індивідуальних гігієнічних заходів. Упроваджено в клінічну практику унікальний діагностичний комплекс для вивчення й оцінки функціонального стану зубощелепної системи. Вперше розроблено методику отримання біокаркасів, яка застосовується при оперативних втручаннях на тканини пародонта. Удосконалено технологію виготовлення незнімних металокерамічних конструкцій зубних протезів при дефектах великої протяжності, що суттєво зменшило кількість ускладнень і підвищило ефективність ортопедичного лікування пацієнтів.

Микола Михайлович завжди говорить, що найкращий шлях до знань — це добрий підручник. Він вміло очолив колективи авторів національних підручників, за якими навчається стоматологічна спільнота України: студенти, лікарі-інтерни, аспіранти, лікарі. Підручники видані українською та англійською мовами:

- Стоматологія: підручник: У 2 кн. — Кн. 1 / М.М. Рожко, З.Б. Попович, В.Д. Куроєдова та ін.; за ред. проф. М.М. Рожка. — К.: ВСВ «Медицина», 2013. — 872 с.
- Стоматологія: підручник: У 2 кн. — Кн. 2 / М.М. Рожко, І.І. Кириленко, О.Г. Денисенко та ін.; за ред. проф. М.М. Рожка. — К.: ВСВ «Медицина», 2013. — 992 с.
- Рожко М.М., Неспрядько В.П., Михайленко Т.М., та ін. Зубопротезна техніка / За ред. проф. М.М. Рожка, проф. В.П. Неспрядька. — К.: Книга-плюс, 2016. — 604 с.



На відкритті нового навчально-практичного центру зі стоматології в ІФНМУ



Вручення Державної премії в галузі науки і техніки

- Зубопротезна техніка (англійською мовою): навч. підручник для англійськомовних студентів стомат. факультетів вищих навч. закладів / [Рожко М.М., Неспрядько В.П., Палійчук І.В., Дмитришин Т.М., Мельничук М.В. та ін.]; за ред. проф. М.М. Рожка, проф. В.П. Неспрядька. — К.: Книга-плюс, 2016. — 560 с.
- Stomatology: textbook: in 2 books / Book 2 / М.М. Rozhko, I.I. Kyrylenko, O.H. Denysenko et al.; edited by M.M. Rozhko. — Kyiv: AUS Medicine Publishing, 2018. — 960 p.; color edition.
- Ортопедична стоматологія. Національний підручник; за ред. проф. М.М. Рожка, проф. В.П. Неспрядька. Підручник / М.М. Рожко, В.П. Неспрядько, І.В. Палійчук та ін.: за ред. М.М. Рожка, В.П. Неспрядька. — К.: ВСВ «Медицина», 2020. — 720 с.
- Stomatology: textbook: in 2 books. Book 1 edited by professor M.M. Rozhko / М.М. Rozhko, Z.V. Popovych, V.D. Kuroiedova et.al. — Kyiv: AUS Medicine Publishing, 2020. — 792 p.



Професор Рожко М.М. на тлі дипломів учнів

Науковий доробок неупинно зростає. Налічує 1032 наукові праці, із них: 7 національних підручників, 65 навчальних і навчально-методичних посібників, 230 патентів України на винахід та корисну модель, 39 інформаційних листів Укрмедпатентінформу та стільки ж нововведень до міжгалузевого реєстру. Обласною організацією товариства винахідників та раціоналізаторів України видано каталог винаходів і корисних моделей, напрацьованих Рожком М.М.

А ще активна робота головним редактором часописів «Галицький лікарський вісник», «Альманах клінічної медицини», «Art

of medicine», членом редколегій українських наукових фахових журналів зі стоматології. Понад 11 років очолює спеціалізовану вчену раду із захистів кандидатських та докторських дисертацій в ІФНМУ.

Мудрі слова Піфагора: «Уранці, коли пробуджуєшся, спитай себе: «Що я маю зробити?» Увечері, перше ніж заснути: «Що я зробив?» глибоко імпонують діяльності професора Рожка М.М. Наукові, освітні, громадські здобутки високо оцінені державою. У 2003 році Микола Михайлович удостоєний почесного звання «Заслужений діяч науки і техніки України». Від 2009 до 2021 р. нагороджений орденами «За заслуги» I, II, III ступенів.

Як ректор університету, Микола Михайлович прикладає максимум зусиль для плідного розвитку науки в ІФНМУ. Розширює та осучаснює мережу науково-дослідних лабораторій, сприяє соціальному захисту молодих науковців, розкриттю їхніх творчих здібностей, умов для відпочинку.

Не зупиняючись на досягнутому, ставлячи перед собою нові завдання, наш вчитель слідує пораді американського письменника, філософа Ральфа Уолдо Емерсона: «Не йди туди, куди веде дорога. Йди туди, де дороги немає, і залиш свій слід».

*Доктор медичних наук, професор
кафедри стоматології післядипломної освіти
ІФНМУ Дмитришин Т.М.*

ЕЛЕКТРОМІОГРАФІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЖУВАЛЬНИХ М'ЯЗІВ ПРИ ОРТОПЕДИЧНОМУ ЛІКУВАННІ ПАЦІЄНТІВ НЕЗНІМНИМИ КОНСТРУКЦІЯМИ З ДІОКСИДУ ЦИРКОНУ

А.В. Бібен, З.Р. Ожоган

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

Резюме. Мета. Електроміографічна характеристика змін міостатичних рефлексів *m. masseter* та *m. temporalis* при застосуванні в ортопедичному лікуванні естетичних коронок із повною анатомією жувальної поверхні з діоксиду циркону.

Матеріали та методи. Нами було проведено вивчення функціонального стану *m. masseter* та *m. temporalis* в осіб піддослідних груп із метою визначення ступеня реактивності й характеристики потенційного впливу зниження кількості оклюзійних контактів у досліджуваних пацієнтів. Обстеження біоелектричної активності жувальних м'язів проводилося на електроміографічному комплексі «Нейро-ЕМГ-Микро». Стан м'язів вивчали в стані відносного фізіологічного спокою.

Пацієнтів було поділено на 3 групи. У процесі ортопедичного лікування їм було встановлено незнімні коронки на моляри нижньої та верхньої щелепи.

До першої групи увійшло 16 пацієнтів із металопластмасовими коронками на зубах-антагоністах.

До другої групи — 15 пацієнтів із металокерамічними коронками на зубах-антагоністах.

До третьої групи — 14 пацієнтів із коронками на основі діоксиду циркону на зубах-антагоністах.

Контрольна група (17 пацієнтів) — це особи з інтактними зубними рядами без супутньої соматичної та стоматологічної патології.

Обстеження проводили через 1, 3 та 6 місяців після лікування.

Висновки. Цифрова точність виготовлення конструкцій на основі діоксиду циркону та висока стійкість до стирання дозволяють отримати стабільну, стійку, функціональну оклюзію, що підтверджується вищими показниками ЕМГ жувальної групи м'язів порівняно з показниками інших груп.

Ключові слова: електроміографія, оклюзійні поверхні, діоксид циркону.



DOI: 10.31793/2709-7404.2021.2-3.9

© А.В. Бібен, З.Р. Ожоган

Надійшла до редакції 28.09.2021

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

Electromyographic characteristics of masticatory muscles in orthopedic treatment of patients with fixed structures made of zirconium dioxide

A.V. Biben, Z.R. Ozhogan

Abstract. Goal. Electromyographic characteristics of changes in myostatic reflexes *m. masseter* and *m. temporalis* when used in orthopedic treatment of aesthetic crowns with complete anatomy of the masticatory surface of zirconium dioxide.

Materials and methods. We studied the functional state of *m. masseter* and *m. temporalis* in subjects in order to determine the degree of reactivity and characteristics of the potential impact of reducing the number of occlusal contacts in the studied patients. Examination of the bioelectrical activity of the masticatory muscles was performed on the electromyographic complex Neuro-EMG-Micro. The condition of the muscles was studied in a state of relative physiological rest.

Patients were divided into 3 groups. In the process of orthopedic treatment, they had fixed crowns on the molars of the lower and upper jaws.

The first included 16 patients with metal-plastic crowns on antagonist teeth.

Up to 2 — 15 patients with metal-ceramic crowns on antagonist teeth.

Group 3 included 14 patients with zirconium dioxide-based crowns on antagonist teeth.

The control group (17 patients) are individuals with intact dentitions, without concomitant somatic and dental pathology.

Examinations were performed 1, 3, and 6 months after treatment.

Conclusions. Digital accuracy of zirconium dioxide-based structures and high abrasion resistance allow to obtain a stable, stable, functional occlusion, which is confirmed by higher EMG values of the masticatory muscle group compared to other groups.

Keywords: electromyography, occlusal surfaces, zircon dioxide.

Вступ

Висока потреба населення в ортопедичному лікуванні дефектів твердих тканин зуба та актуальність проблеми підвищення якості відновлення зруйнованої коронкової частини зубів ортопедичними методами зумовила високе зацікавлення й наявність численних наукових досліджень [1].

Електроміографія — об'єктивний аналіз стану м'язів до та після стоматологічних втручань. Метод заснований на даних оцінки стану нейром'язового балансу з боку м'язів, які піднімають нижню щелепу і розвивають ортогональну силу та стабілізують прикус, як метод діагностики.

Метод ЕМГ набув широкого застосування в науковій та клінічній діяльності лікарів-стоматологів, незважаючи на велику різноманітність апаратів і методик дослідження, специфіку роботи, яка характеризується значною варіативною складовою показників, залежно від виду апарата та методики виконання дослідження [2, 3].

За даними В. Шукліна та співавт. [4], мінімальне порушення первинного стану та втрати оклюзійної поверхні чи порушення цілісності коронки зуба внаслідок каріозного процесу веде до зміни показників поверхневої електроміографії.

Швидке та нерівномірне стирання оклюзійних поверхонь незнімних ортопедичних конструкцій веде до розбалансування *m. masseter* та *m. temporalis*, що негативно позначається на функціональному стані цих м'язів.

Для порівняння ми використовували середні дані показників двох симетричних (правого й лівого) *m. masseter* та *m. temporalis* при виконанні функціональної проби в осіб контрольної групи.

Автори [5] стверджують, що різниця роботи цих м'язів не залежить від статі та форми обличчя пацієнтів та перебуває в межах статистичної похибки.

Мета. Електроміографічна характеристика змін міостатичних рефлексів *m. masseter* та *m. temporalis* при застосуванні в ортопедичному лікуванні естетичних коронок із повною анатомією жувальної поверхні з діоксиду циркону.

Таблиця 1

Динаміка змін показників поверхневих електроміограм musculus masseter (мкВ) у стані відносного фізіологічного спокою

Термін лікування	Бік m. masseter	Групи пацієнтів							
		1-ша група (n=16)		2-га група (n=15)		3-тя група (n=14)		Контрольна група (n=17)	
		показник	M±m	показник	M±m	показник	M±m	показник	M±m
до лікування	з конструкцією	36,23*	1,18	37,02**	1,94	35,63*	1,19	32,67	1,92
	інтактний	35,27*	1,64	35,46*	1,68	34,29	1,32	32,67	1,92
через 1 міс. після лікування	з конструкцією	35,86*	1,57	35,97*	1,64	35,69*	1,37	32,67	1,92
	інтактний	34,98*	1,19	35,19*	1,48	35,17*	1,49	32,67	1,92
через 3 міс. після лікування	з конструкцією	36,23*	0,36	34,13	1,23	33,83	1,28	32,67	1,92
	інтактний	33,18	1,47	34,38	1,28	34,06	1,13	32,67	1,92
через 6 міс. після лікування	з конструкцією	38,04**	2,11	34,36*	2,76	31,78	0,8	32,67	1,92
	інтактний	30,85	0,53	32,22	0,58	32,74	0,92	32,67	1,92

Примітка: * — достовірність вірогідності різниці до показників після фіксації ортопедичної конструкції, p < 0,05

Матеріали та методи

Нами було проведено вивчення функціонального стану m. masseter та m. temporalis в осіб піддослідних груп із метою визначення ступеня реактивності й характеристики потенційного впливу зниження кількості оклюзійних контактів у досліджуваних пацієнтів. Обстеження біоелектричної активності жувальних м'язів проводилося на електроміографічному комплексі «Нейро-ЕМГ-Микро». Стан м'язів вивчали в стані відносного фізіологічного спокою.

Пацієнтів було поділено на 3 групи. У процесі ортопедичного лікування їм було встановлено незнімні коронки на моляри нижньої та верхньої щелеп.

До першої групи увійшло 16 пацієнтів із металопластмасовими коронками на зубах-антагоністах.

До другої групи — 15 пацієнтів із металокерамічними коронками на зубах-антагоністах.

До третьої групи — 14 пацієнтів із коронками на основі діоксиду циркону на зубах-антагоністах.

Контрольна група (17 пацієнтів) — це особи з інтактними зубними рядами без супутньої соматичної та стоматологічної патології.

Обстеження проводили через 1, 3 та 6 місяців після лікування.

Показники m. masseter контрольної групи становили (32,67±1,92) мкВ. До початку лікування показники на боці, на якому мало проводитися лікування, були такими: у 1-й групі — (36,23±1,18) мкВ, у 2-й групі — (37,02±1,94) мкВ та в 3-й групі — (35,63±1,19) мкВ (табл. 1).

Через 1 місяць після проведеного лікування коронками на основі діоксиду циркону спостерігалось зниження максимальної амплітуди (мкВ)

у всіх групах пацієнтів та наближення показників до таких в осіб контрольної групи: для m. masseter із боку ураження: 1-ша група — (35,86±1,57) мкВ (p<0,01), 2-га група — (35,97±1,64) мкВ (p<0,01), 3-тя група — (35,69±1,37) мкВ (p<0,01), із протилежного ураженню боку m. masseter: 1-ша група — (34,98±1,19) мкВ (p>0,05), 2-га група — (35,19±1,48) мкВ (p<0,001), 3-тя група — (35,17±1,49) мкВ (p<0,001).

Через 3 місяці після лікування в 3-й групі відмічали повторне розбалансування роботи m. masseter, а також підвищення максимальних амплітуд на боці лікування до (36,23±0,36) мкВ та зниження їх із протилежного боку до (33,18±1,47) мкВ.

Наведені вище дані підтверджують швидке збільшення площі оклюзійних контактів у конструкціях із пластмасовими оклюзійними поверхнями вже через 3 місяці після ортопедичного лікування.

Наші висновки підтвердилися і через 6 місяців після лікування та характеризувалися даними на боці, де було проведено лікування, показниками (38,04±2,11) мкВ та з протилежного боку — (30,85±0,53). На відміну від пацієнтів 1-ї групи, у пацієнтів 2-ї групи через 3 місяці після лікування спостерігалась стабілізація показників на рівні (34,13±1,23) мкВ на боці, де проводилося лікування, та (34,38±1,28) мкВ на протилежному боці.

Водочас через 6 місяців після проведеного лікування для пацієнтів 2-ї групи було характерним незначне розбалансування роботи м'язів та збільшення активності на боці з ортопедичними конструкціями, що свідчило про початкову стадію стирання керамічного облицювання оклюзійних поверхонь.

Таблиця 2Динаміка змін показників поверхневих електроміограм *musculus temporalis* (мкВ) у стані відносного фізіологічного спокою

Термін лікування	Бік	Групи пацієнтів							
		1-ша група (n=16)		2-га група (n=15)		3-тя група (n=14)		Контрольна група (n=17)	
		показник	M±m	показник	M±m	показник	M±m	показник	M±m
до лікування	з конструкцією	33,13	1,59	34,22*	2,35	33,25	1,19	31,01	1,58
	інтактний	36,29*	2,06	36,86*	2,89	35,79*	1,32	31,01	1,58
через 1 міс. після лікування	з конструкцією	33,24	1,18	33,52	1,16	32,39	1,67	31,01	1,58
	інтактний	36,48*	2,63	33,36	1,23	32,85	1,44	31,01	1,58
через 3 міс. після лікування	з конструкцією	33,02	1,82	32,15	0,23	32,48	1,28	31,01	1,58
	інтактний	35,69*	1,85	32,88	0,68	31,56	1,13	31,01	1,58
через 6 міс. після лікування	з конструкцією	32,65	0,64	33,74	1,76	31,68	0,24	31,01	1,58
	інтактний	35,77*	2,71	34,92*	2,18	31,84	0,35	31,01	1,58

Примітка: * — достовірність вірогідності різниці до показників після фіксації ортопедичної конструкції, $p < 0,05$

Поєднання на верхній та нижній щелепах ортопедичних конструкцій, виготовлених з однакового матеріалу, дозволило забезпечити відсутність стирання оклюзійних поверхонь, що підтверджується даними роботи жувальної групи м'язів.

Так, у пацієнтів 3-ї групи через 3 місяці після проведеного лікування показники дорівнювали (33,83±1,28) мкВ на боці ураження та (34,06±1,13) мкВ на протилежному йому боці, також відзначалася повна стабілізація показників із максимальним наближенням даних і відсутністю достовірної різниці даних через 6 місяців, що було виражено у цифровому еквіваленті — (31,78±0,8) мкВ та (32,74±0,92) мкВ відповідно.

Наступним етапом було вивчення стану *m. temporalis*.

Фізіологічна особливість *m. temporalis* полягає в тому, що він виконує допоміжну роль при взаємодії із *m. masseter*, а також відображає порушення, які відбуваються в ділянці премолярів, що проявляється їх гіпертонусом.

З даних табл. 2 можна зробити висновок, що вже через 3 місяці після фіксації металопластмасових коронок спостерігається не тільки стирання оклюзійних поверхонь, а й перенавантаження групи премолярів.

Показники 2-ї та 3-ї груп підтвердили дані, отримані при аналізі показників *m. masseter*.

Висновки

Цифрова точність виготовлення конструкцій на основі діоксиду циркону та висока стійкість до стирання дозволяють отримати стабільну, стійку функціональну оклюзію, що підтверджується вищими показниками ЕМГ жувальної групи м'язів у пацієнтів даної групи через 6 місяців після проведеного лікування: індекс (MVC/RMC)*100% — (92,71±1,14)%, індекс РОС *m. masseter* — (85,34±2,51)%, індекс РОС *m. temporalis* — (90,20±1,05)%.

Незважаючи на значне стирання оклюзійних поверхонь при поєднанні конструкцій з облицюванням із різних матеріалів, порушення функції жувальної групи м'язів спостерігалось тільки при використанні металопластмасових незнімних конструкцій через 6 місяців після лікування: індекс (MVC/RMC)*100% становив (86,51±1,92)%, індекс РОС *m. masseter* — (80,83±4,37)%, а індекс РОС *m. temporalis* — (80,55±1,66)%.

Список використаної літератури

1. Біда ОВ. Патологічні зміни оклюзії, обумовлені частковою втратою зубів, ускладненою зубощелепними деформаціями. *Вісник стоматології*. 2016;4:34-37.
2. Костишин АБ. Електроміографія в українській ортопедичній стоматології: досягнення проблеми перспективи. *Архів клінічної медицини*. 2011;2:17.
3. Костишин АБ, Рожко ММ, Пелехан ЛІ. Показники графіків поверхневих електроміограм при виконанні жувальної проби у пацієнтів зі зниженою високою прикусу в ранні терміни після тимчасового ортопедичного лікування. *Галицький лікарський вісник*. 2015; 23 число 2:35-38.
4. Шуклін ВА. Взаємозв'язок між показниками жувальної проби та оклюзійними співвідношеннями, відновленими незнімними конструкціями. *Современная стоматология*. 2012;1:77-83.
5. Сивовол СИ. Окклюзия зубов и жевательная эффективность. *Стоматолог инфо*. 2016;11:12.

СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ЗМІНИ МІОКАРДА У ХВОРИХ НА СТАБІЛЬНУ ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ ПІСЛЯ КОРОНАРНОГО СТЕНТУВАННЯ ПІД ВПЛИВОМ ІНГІБІТОРА ІF-КАНАЛІВ СИНУСОВОГО ВУЗЛА

*І.Г. Купновицька, Н.М. Романишин, С.М. Калугіна, Н.В. Губіна, Р.І. Белегай,
І.П. Фітковська, В.І. Клименко, О.І. Данилюк, Ю.І. Микула, М.П. Вівчаренко*

*Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра клінічної
фармакології та клінічної фармації, м. Івано-Франківськ*

Резюме. Згідно з даними наукових досліджень, за останні десять років захворювання серцево-судинної системи (ССС) мають тенденцію до зростання. Прогнозують, що до 2030 року смертність від серцево-судинних захворювань (ССЗ) зросте до 23,3 млн осіб (ВООЗ) [1, 2]. Смертність від серцево-судинної патології становить 31% і є найчастішою причиною всіх смертей. У більшості економічно розвинених країн світу ішемічна хвороба серця (ІХС) посідає провідне місце серед усіх причин не тільки захворюваності, тимчасової та стійкої втрати працездатності, але й смертності [3, 7, 9].

Щорічно ССЗ зумовлюють 4,3 млн смертей в Європі, зокрема понад 2 млн — у країнах Європейського союзу, що становить відповідно 48% смертності. Близько половини випадків летальності від захворювань ССС припадає на ІХС [12].

Метою дослідження було дослідити вплив івабрадину на структурно-функціональні показники міокарда у хворих після стентування коронарних артерій (КА) протягом 12 місяців терапії.

Об'єктом дослідження обрано 120 хворих на стабільну ІХС (СІХС): стенокардія напруги функціонального класу (ФК) III із серцевою недостатністю (СН) ІІА ФК III зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ), котрим проводили стентування КА. Обстежувані хворі рандомізовані за кількістю уражених КА і способом лікування.

Івабрадин у хворих на СІХС через 12 місяців терапії сприятливо достовірно вплинув на структурно-функціональні параметри міокарда (сприяв зворотному ремоделюванню ЛШ), що не залежало від кількості стентованих КА ($p < 0,05$). У пацієнтів із стентованою однією КА всі структурно-функціональні показники серця через 12 місяців лікування досягли значень практично здорових осіб із групи контролю.



УДК 616.127+616.12-
005.4+616.21+615.22

DOI: 10.31793/2709-7404.2021.2-3.13

© І.Г. Купновицька, Н.М. Романишин,
С.М. Калугіна, Н.В. Губіна, Р.І. Белегай,
І.П. Фітковська, В.І. Клименко,
О.І. Данилюк, Ю.І. Микула,
М.П. Вівчаренко

Надійшла до редакції 28.09.2021

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

Застосування у хворих на СІХС із СН зі збереженою ФВ ЛШ після коронарного стентування івабрадину дозволяє забезпечити корекцію низки клініко-патогенетичних ланок захворювання, що загалом сприяє покращенню метричних та об'ємних показників серця. Івабрадин дозволяє значно посилити ефективність стандартної терапії, що проявляється в швидшому відновленні геометрії та скоротливості ЛШ. Тому застосування поряд зі стандартною терапією цього препарату є доцільним для такого контингенту хворих. Ведення хворих на СІХС повинно поєднувати адекватний вплив (хірургічний та фармакологічний) лікування основного захворювання, подальшу індивідуальну медикаментозну корекцію симптомів та циркуляторних порушень, притаманних ІХС і СН.

Ключові слова: СІХС, стенокардія напруги, КА, КС, ЕхоКГ.

Structural and functional changes of the myocardium in patients with stable coronary artery disease after coronary stenting under the influence of an if-channels inhibitor of the sinus node

I.H. Kupnovytska, N.M. Romanyshyn, S.M. Kalugina, N.V. Gubina, R.I. Belegaj, I.P. Fitkovska, V.I. Klymenko, O.I. Danyliuk, Y.I. Mykula, M.P. Vivcharenko

Ivano-Frankivsk National Medical University, Department of Clinical of Pharmacology and Clinical Pharmacy, Ivano-Frankivsk

Abstract. According to research, over the past ten years, diseases of the cardiovascular system tend to increase. Mortality from cardiovascular disease (CVD) is projected to increase to 23.3 million people (WHO) by 2030 [1, 2]. Mortality from cardiovascular disease is 31% and is the most common cause of all deaths. In most economically developed countries, coronary heart disease (CHD) is the leading cause of not only morbidity, temporary and permanent disability, but also mortality [3, 7, 9].

Every year, CVD cause 4.3 million deaths in Europe, including more than 2 million in the European Union, or 48% of all deaths. Coronary heart disease accounts for about half of all deaths from cardiovascular disease [12].

The aim of the study was to investigate the effect of ivabradine on the structural and functional parameters of the myocardium in patients after coronary artery stenting for 12 months of therapy.

The object of the study was 120 patients with stable coronary heart disease: angina pectoris functional class (FC) III with heart failure IIA FC III with preserved left ventricular ejection fraction, who underwent stenting. The examined patients were randomized according to the number of affected spacecraft and the method of treatment.

Ivabradine in patients with stable coronary heart disease after 12 months of therapy had a significant reliably effect on the structural and functional parameters of the myocardium (contributed to the reverse remodeling of the LV), which did not depend on the number of stent coronary arteries ($p < 0.05$). In patients with stenting one CA, all structural and functional parameters of the heart after 12 months of treatment reached the values of healthy people from the control group.

Use in patients with stable coronary heart disease with heart failure with preserved LV EF after coronary stenting of ivabradine provides correction of a number of clinical and pathogenetic links of the disease, which, in general, improves the metric and volumetric parameters of the heart.

Ivabradine can significantly increase the effectiveness of standard therapy, which is manifested in the faster restoration of the geometry and contractility of the LV. Therefore, the use along with standard therapy of this drug is appropriate for this group of patients.

Management of patients with stable coronary heart disease should combine adequate exposure (surgical and pharmacological) treatment of the underlying disease, further individual drug correction of symptoms and circulatory disorders inherent in coronary heart disease and heart failure.

Keywords: stable coronary artery disease, angina pectoris, coronary artery, coronary stents, echocardiography

Вступ

Дослідження загальної захворюваності показує, що хвороби системи кровообігу в усьому світі посідають провідне місце і становлять близько 30,6%. Останніми роками спостерігається тенденція до зростання практично вдвічі частоти захворюваності серця і судин, а їх поширеності — утричі [8]. Захворювання серця і судин є лідерами серед причин первинної інвалідності та смертності серед дорослого населення. Лідером серед захворювань дорослого населення є ІХС, яка веде до структурно-функціональних змін серця [9].

Дисфункція ЛШ, що виникла внаслідок періодичної чи тривалої ішемії, часто передуює зниженню його ФВ, порушенню системної гемодинаміки, впливає на ритм серця та провокує позачергові скорочення, які проявляються екстрасистолями різної локалізації [4, 6]. Незначне подовження ЛШ протягом систоли є механізмом, за рахунок якого шлуночок виштовхує більший об'єм крові у випадку меншого міокардіального стресу. Протягом діастоли сферизація ЛШ супроводжується збільшенням об'єму порожнини і доповнює процес раннього діастолічного наповнення [11, 13].

Мета роботи: дослідити вплив івабрадину на структурно-функціональні показники міокарда у хворих після стентування КА протягом 12 місяців терапії.

Матеріали та методи

Об'єктом дослідження обрано 120 хворих на СІХС: стенокардія напруги функціонального класу (ФК) III із серцевою недостатністю (СН) ІІА ФК III із збереженою фракцією викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ), яким проводили коронарне стентування (КС). Обстежувані хворі рандомізовані за кількістю уражених КА і способом лікування. Серед обстежених переважали чоловіки — 101 (84,2%) особа. Середній вік хворих становив $61,4 \pm 0,5$ року. Групу контролю норми становили 15 практично здорових осіб зі збереженням гендерних та вікових пропорцій.

До основної групи (ОГ) увійшли 58 хворих, котрі разом із базовим лікуванням згідно з уніфікованим клінічним протоколом надання первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Стабільна ішемічна хвороба серця» 02.03.2016 № 152 (зі змінами 23.09.2016 № 994), рекомендаціями Асоціації кардіологів України з діагностики та лікування хронічної СН (2017)

приймали івабрадин (Кораксан, Servier, Франція) у дозі $12,55 \pm 1,94$ мг/добу. Із препаратів базової терапії (БТ) пацієнти вживали кислоту ацетилсаліцилову в дозі 75 мг/добу, клопідогрель — 75 мг/добу, бісопролол — 2,5 мг/добу, раміприл — $8,61 \pm 2,85$ мг/добу або лозартан — $84,62 \pm 24,02$ мг/добу, аторвастатин — $36,55 \pm 7,62$ мг/добу. Серед пацієнтів ОГ зафіксовано 15 з одно- та 43 із кількасудинним ураженням КА.

До групи порівняння (ГП) увійшли 62 пацієнти, котрим здійснили черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ) із стентуванням КА та призначили препарати БТ, а саме препарати кислоти ацетилсаліцилової в дозі 75 мг/добу, клопідогрель — 75 мг/добу, бісопролол — $7,56 \pm 2,53$ мг/добу, раміприл — $5,90 \pm 2,58$ мг/добу або лозартан — $63,33 \pm 22,89$ мг/добу, аторвастатин — $36,77 \pm 7,42$ мг/добу. У 16 хворих ГП встановлено ураження однієї КА, у 46 — кількасудинне коронарне ураження.

Усім хворим до черезшкірного коронарного втручання (ЧКВ) через 6 і 12 місяців після КС та запропонованого медикаментозного лікування для оцінки внутрішньосерцевої гемодинаміки й структурно-функціонального стану міокарда проводили ехокардіографію (ЕхоКГ).

Коронароангіографію (КАГ) проводили за наявності згоди і за відсутності протипоказань усім хворим. Для даного дослідження використовували рентгенографічну ангіографічну систему Infinix CC-i/FPD виробництва Toshiba Medical Systems Corporation (Японія). Доступ до КА здійснювали через a. radialis; для контрастування судин використовували контрасти Ultravist — 370 мг/мл, Omnipaque — 350 мг/мл або Visipaque — 320 мг/мл.

З метою оптимального вибору методу ре-васкуляризації міокарда розраховували індекс Syntax Score 1 та Syntax Score 2. За результатами тих показників у дослідження були включені пацієнти, у яких за значенням цих індексів необхідно було виконувати ЧКВ шляхом стентування вінцевих судин — <http://www.syntaxscore.com/calculator/start.htm> [10].

Для дилатації КА всім обстежуваним використовували стенти з лікувальним покриттям зотаролімумом (стенти типу DES) Resolute Integrity (Medtronic, США).

ЕхоКГ-обстеження здійснювали за допомогою апарата Philips, HD11 XE (Німеччина), застосовуючи датчик у 2,5 МГц та використовуючи М- і В-режими сканування. Визначали кінцево-діастолічний (КДР) і кінцево-систоличний (КСР) розміри ЛШ, кінцево-діастолічний (КДО) та кінцево-систоличний (КСО) об'єми ЛШ і ФВ ЛШ.

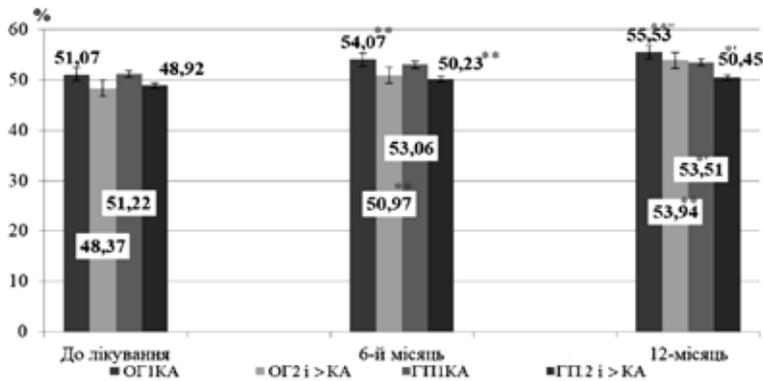
Для об'єктивної оцінки ступеня достовірності результатів дослідження застосовували варіаційно-статистичний метод аналізу отриманих результатів на персональному комп'ютері Pentium II із використанням пакета статистичних програм Statistica 8.0 і пакета статистичних функцій Microsoft Excel. Параметричні дані подавали як $M \pm m$.

Результати та обговорення

Згідно з даними КАГ, у 108 (90,0%) пацієнтів — правий тип кровопостачання міокарда, у 10 (8,3%) — лівий та у 2 (1,7%) — невизначений.

Рисунок 1

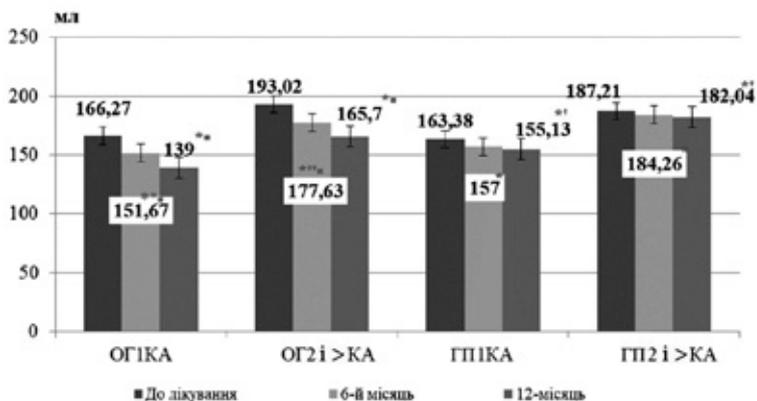
Динаміка показника ФВ ЛШ (%) хворих ОГ та ГП на СІХС після стентування однієї та кількох КА



Примітки: ** $p < 0,05$, * $p > 0,05$ — достовірність відмінності показника до лікування та на 6-й і 12-й місяці лікування; $p < 0,05$, $p > 0,05$ — достовірність відмінності показника між 6-м та 12-м місяцями лікування між ОГ та ГП.

Рисунок 2

Динаміка величини КДО (мл) у пацієнтів ОГ та ГП із СІХС після стентування однієї та кількох КА



Примітки: * $p < 0,05$, ** $p > 0,05$ — достовірність відмінності показника до лікування та на 6-й і 12-й місяці після лікування; $p > 0,05$, $p < 0,05$ — достовірність відмінності показника між 6-м та 12-м місяцями лікування; $p < 0,05$ — достовірність відмінності показника між ГП та ОГ на 6-й та 12-й місяці лікування.

За результатами аналізу шкали Syntax Score I встановлено, що в 31 хворого з односудинним атеросклеротичним ураженням КА кількість балів становила $8,77 \pm 1,31$ бала, з ураженням двох вінцевих артерій — $13,83 \pm 2,07$ бала, зі стенозом трьох коронарних судин — $17,92 \pm 3,01$ бала. Дані КАГ підтверджують, що ураження стовбура ЛКА не виявлено в жодного з обстежених, а в 33 (27,5%) осіб встановлено стенотичне звуження проксимального відділу передньої міжшлуночкової гілки лівої КА. Результати аналізу шкали Syntax Score II у 87 (72,5%) випадках дозволили віддати перевагу проведенню ЧКВ, а в решті — отримані результати не віддавали перевагу ЧКВ над аорто-коронарним шунтуванням. У цієї частини хворих рішення про вибір методу ревазуляризації приймали згідно з рекомендаціями Європейської спільноти кардіологів (ESC), Європейської асоціації кардіоторакальних хірургів (EACTS) та з участю Європейської асоціації інтервенційних кардіологів 2018 р. [5].

Односудинне ураження КА, підтвержене методом КАГ, виявили в 31 (25,8%) хворого, а багатосудинне ураження КА — у 89 (74,2%) пацієнтів, причому дві судини уражались в 65 (54,2%), а три — у 24 (20,0%) хворих.

Доповнення БТ івабрадином у хворих на СІХС протягом 12 місяців лікування сприяло статистично достовірному зменшенню розмірів лівих відділів серця та їх об'ємних показників — КСО, КДО та УО, $p < 0,05$ (табл. 1). Івабрадином була оптимізована і скоротлива здатність ЛШ — достовірно вираженим було зростання ФВ (рис. 1). Слід відмітити, що за весь період і на всіх етапах спостереження в пацієнтів ОГ відмічено значне покращення структурно-функціональних параметрів серця, що достовірно різнилося від аналогічних даних хворих ГП. Через 12 місяців лікування в пацієнтів ОГ із стентованою однією КА всі структурно-функціональні показники серця досягли значень практично здорових осіб із групи контролю.

У хворих ОГ із стентованими однією та декількома КА через 6 місяців після лікування ФВ ЛШ зросла практично вдвічі порівняно з аналогічними пацієнтами ГП ($p < 0,05$).

На 12-й місяць лікування в пацієнтів ОГ, котрим стентували одну вінцеву артерію, ФВ ЛШ становила $55,53 \pm 0,52\%$ і була максимально наближеною до показника практично здорових осіб. При КС кількох КА динаміка ФВ ЛШ також мала позитивний приріст і становила $53,94 \pm 0,64\%$, що на 10,3% було більше як на момент госпіталізації ($p < 0,05$). Наприкінці

дослідження насосна функція серця в пацієнтів ГП із стенованими однією та кількома КА також мала тенденцію до зростання, проте з менше вираженою динамікою: ФВ ЛШ (1 КА) зросла на 4,3% та на 3,0% ($2 > 1$).

Івабрадин сприяв зменшенню об'ємних показників камер серця, зокрема КДО (рис. 2), протягом усього періоду спостереження незалежно від чисельності стенованих КА. У пацієнтів із стенованою однією вінцевою артерією через 12 місяців спостереження КДО, аналогічно насосній функції серця, за значенням максимумально наблизився до величин практично здорових осіб.

У хворих ОГ після стентування однієї КА через 12 місяців після лікування КДО зменшився на 16,4%, а в аналогічних пацієнтів ГП — на 5,0% ($p < 0,05$), із стенованими кількома вінцевими артеріями — на 14,2, 2,8% ($p < 0,05$) відповідно.

З дослідження видно цінність і ефективність застосування інгібітора Іf-каналів синусового вузла пацієнтам із СІХС після здійсненого КС.

Порівнявши величину КДО в пацієнтів ГП із стенованою однією КА між 6-м та 12-м

місяцями лікування, достовірної різниці не зазначалося, на противагу змінам такого самого показника в пацієнтів ОГ ($p < 0,05$).

Кінцевий діастолічний об'єм ЛШ пацієнтів обох груп після стентування однієї КА на 6-й місяць лікування зменшився порівняно з надходженням, проте з більшими змінами в пацієнтів ОГ.

Таким чином, важливим є вчасне і вдале поєднання малоінвазивного та оптимізованого медикаментозного лікування СІХС, що дає можливість повною мірою відновити параметри і функції міокарда.

Івабрадин вже через 6 місяців лікування суттєво покращував розміри ЛП і ЛШ у хворих на СІХС порівняно з БТ (табл. 2). Так, у хворих із стенованою однією КА через пів року спостереження діаметр ЛП зменшився на 6,0% проти 1,5% у ГП ($p < 0,05$), КДР ЛШ — на 3,9% проти 1,6% ($p < 0,05$), КСР ЛШ — на 5,7% проти 1,2%, ($p < 0,05$), КСО ЛШ — на 13,1% проти 3,5% ($p < 0,05$) відповідно. Зменшення УО на 4,7% проти 0,8% у пацієнтів ОГ та ГП відповідно свідчило про оптимізацію івабрадином скоротливої здатності

Таблиця 1

Структурно-функціональні зміни міокарда під впливом івабрадину у хворих на СІХС після стентування однієї та кількох КА

Показник	Здорові (n=15)	У момент госпіталізації		Після лікування			
		Ураження однієї КА (n=15)	Ураження декількох КА (n=43)	Стенованої однієї КА		Стенованих декількох КА	
				6 місяців (n=15)	12 місяців (n=15)	6 місяців (n=43)	12 місяців (n=43)
ЛП, см р, Δ%;	3,59±0,02	3,99±0,04 $p_{2-3} < 0,05$	4,31±0,08 $p_{2-4} < 0,05$ $p_{3-4} < 0,05$	3,75±0,06 $p_{3-5} < 0,05$ 6,0%	3,61±0,03 $p_{3-6} < 0,05$ $p_{5-6} < 0,01$ 9,5%	4,06±0,06 $p_{4-7} < 0,05$ 5,8%	3,85±0,06 $p_{4-8} < 0,05$ $p_{7-8} < 0,05$ 10,7%
КДР ЛШ, см р, Δ%;	5,21±0,03	5,79±0,08 $p_{2-3} < 0,05$	6,19±0,09 $p_{2-4} < 0,05$ $p_{3-4} < 0,05$	5,57±0,05 $p_{3-5} < 0,05$ 3,9%	5,37±0,05 $p_{3-6} < 0,05$ $p_{5-6} < 0,01$ 7,3%	5,97±0,06 $p_{4-7} < 0,05$ 3,7%	5,78±0,04 $p_{4-8} < 0,05$ $p_{7-8} < 0,05$ 6,6%
КСР ЛШ, см р, Δ%;	3,80±0,03	4,36±0,06 $p_{2-3} < 0,05$	4,67±0,06 $p_{2-4} < 0,05$ $p_{3-4} < 0,05$	4,11±0,05 $p_{3-5} < 0,05$ 5,7%	3,93±0,05 $p_{3-6} < 0,05$ $p_{5-6} < 0,01$ 9,9%	4,48±0,06 $p_{4-7} < 0,05$ 4,1%	4,34±0,05 $p_{4-8} < 0,05$ $p_{7-8} < 0,05$ 8,1%
КСО ЛШ, мл р, Δ%;	62,07±2,15	85,93±3,01 $p_{2-3} < 0,05$	100,82±3,30 $p_{2-4} < 0,05$ $p_{3-4} < 0,05$	74,67±2,97 $p_{3-5} < 0,05$ 13,1%	67,33±1,95 $p_{3-6} < 0,05$ $p_{5-6} < 0,05$ 21,6%	91,23±2,40 $p_{4-7} < 0,05$ 9,5%	84,86±2,45 $p_{4-8} < 0,05$ $p_{7-8} < 0,05$ 18,1%
УО, мл р, Δ%;	68,07±3,20	80,53±2,75 $p_{2-3} < 0,05$	92,20±2,01 $p_{2-4} < 0,05$ $p_{3-4} < 0,05$	76,73±2,58 $p_{3-5} < 0,05$ 4,7%	71,27±1,49 $p_{3-6} < 0,05$ $p_{5-6} < 0,05$ 11,5%	86,35±2,81 $p_{4-7} < 0,05$ 6,3%	80,79±2,14 $p_{4-8} < 0,05$ $p_{7-8} < 0,05$ 12,4%

Примітка: представлені у відсотках показники відносно цифр у момент госпіталізації.

ЛШ і підтверджено достатньо вираженим зростанням ФВ.

Аналогічна тенденція відмічалася у хворих із стенованими кількома КА. Через 6 місяців лікування аналіз структурно-функціональних параметрів міокарда згідно з даними ЕхоКГ довів вираженішу позитивну динаміку в пацієнтів із доповненим івабрадином лікувальним комплексом. У більшому відсотковому значенні зменшилися розміри ЛП і ЛШ та їх об'ємні показники.

Через 12 місяців лікування в пацієнтів ОГ та ГП із кількоасудинним ураженням КА діаметр ЛП зменшився на 5,8% проти 2,1% ($p < 0,05$), КДР ЛШ — на 3,7% проти 1,0% ($p < 0,05$), КСР ЛШ — на 4,1% проти 1,3% ($p < 0,05$), КСО ЛШ — на 9,5% проти 0,6% ($p < 0,05$), УО — на 6,3% проти 2,6% у пацієнтів ОГ та ГП відповідно.

Оптимізацію лікування хворих івабрадином із проведеною внутрішньосудинною коронарною ангіопластиком підтверджено подальшими спостереженнями щодо інтенсивності змін

розмірів та об'ємних показників серця згідно з даними ЕхоКГ.

Через 12 місяців лікування в пацієнтів ОГ, незалежно від кількості стенованих КА, статистично достовірно зменшувалися досліджувані розміри та об'єми і наростала насосна функція міокарда ($p < 0,05$). Більша динаміка відмічена у хворих із стенованою однією КА, де структурно-функціональні параметри серця до завершення дослідження стали тотожними із такими самими параметрами практично здорових осіб ($p < 0,05$).

При порівнянні змін розмірів ЛП і ЛШ та їхніх об'ємних показників між 6-м та 12-м місяцями (табл. 3) видно, що статистично достовірне покращення параметрів серця відмічено лише в пацієнтів ОГ із стенованими КА. У хворих, котрі приймали препарати БТ, структурно-функціональні параметри міокарда практично не відрізнялися від піврічних показників, що не залежало від кількості стенованих вінцевих судин.

Таблиця 2

Структурно-функціональні зміни міокарда під впливом препаратів БТ у хворих на СІХС після стентування однієї та кількох КА

Показник	Здорові (n=15)	У момент госпіталізації		Після лікування			
				Стенованої однієї КА		Стенованих декількох КА	
		Ураження однієї КА (n=16)	Ураження декількох КА (n=46)	6 місяців (n=16)	12 місяців (n=16)	6 місяців (n=46)	12 місяців (n=46)
ЛП, см р, Δ%;	3,59±0,02	3,91±0,01 $p_{2-3} < 0,05$	4,24±0,05 $p_{2-4} < 0,05$ $p_{3-4} < 0,05$	3,85±0,05 $p_{3-5} < 0,05$ 1,5%	3,82±0,04 $p_{3-6} < 0,05$ $p_{5-6} > 0,05$ 2,3%	4,15±0,11 $p_{4-7} < 0,05$ 2,1%	4,10±0,13 $p_{4-8} < 0,05$ $p_{7-8} > 0,05$ 3,3%
ЛП, см р, Δ%;	3,59±0,02	3,91±0,01 $p_{2-3} < 0,05$	4,24±0,05 $p_{2-4} < 0,05$ $p_{3-4} < 0,05$	3,85±0,05 $p_{3-5} < 0,05$ 1,5%	3,82±0,04 $p_{3-6} < 0,05$ $p_{5-6} > 0,05$ 2,3%	4,15±0,11 $p_{4-7} < 0,05$ 2,1%	4,10±0,13 $p_{4-8} < 0,05$ $p_{7-8} > 0,05$ 3,3%
КДР ЛШ, см р, Δ%;	5,21±0,03	5,74±0,08 $p_{2-3} < 0,05$	6,12±0,08 $p_{2-4} < 0,05$ $p_{3-4} < 0,05$	5,65±0,05 $p_{3-5} < 0,05$ 1,6%	5,62±0,04 $p_{3-6} < 0,05$ $p_{5-6} > 0,05$ 2,1%	6,06±0,08 $p_{4-7} < 0,05$ 1,0%	6,03±0,10 $p_{4-8} < 0,05$ $p_{7-8} > 0,05$ 1,5%
КСР ЛШ, см р, Δ%;	3,80±0,03	4,33±0,07 $p_{2-3} < 0,05$	4,62±0,08 $p_{2-4} < 0,05$ $p_{3-4} < 0,05$	4,28±0,04 $p_{3-5} < 0,05$ 1,2%	4,26±0,05 $p_{3-6} < 0,05$ $p_{5-6} > 0,05$ 1,6%	4,56±0,05 $p_{4-7} < 0,05$ 1,3%	4,54±0,08 $p_{4-8} < 0,05$ $p_{7-8} > 0,05$ 1,7%
КСО ЛШ, мл р, Δ%;	62,07±2,15	84,43±2,89 $p_{2-3} < 0,05$	95,63±2,94 $p_{2-4} < 0,05$ $p_{3-4} < 0,05$	81,50±2,00 $p_{3-5} < 0,05$ 3,5%	79,56±3,33 $p_{3-6} < 0,05$ $p_{5-6} > 0,05$ 3,5%	95,04±2,47 $p_{4-7} < 0,05$ 0,6%	94,30±3,43 $p_{4-8} < 0,05$ $p_{7-8} > 0,05$ 1,4%
УО, мл р, Δ%;	68,07±3,20	78,95±2,50 $p_{2-3} < 0,05$	91,57±4,44 $p_{2-4} < 0,05$ $p_{3-4} < 0,05$	78,31±1,45 $p_{3-5} < 0,05$ 0,8%	76,69±3,03 $p_{3-6} < 0,05$ $p_{5-6} > 0,05$ 2,9%	89,20±2,98 $p_{4-7} < 0,05$ 2,6%	87,74±7,78 $p_{4-8} < 0,05$ $p_{7-8} > 0,05$ 4,2%

Примітка: представлені у відсотках показники відносно цифр у момент госпіталізації.

Таблиця 3

Структурно-функціональні зміни міокарда під впливом препаратів БТ у хворих на СІХС після стентування однієї та кількох КА

Показник	Здорові (n=15)	У момент госпіталізації		Після лікування			
				Стентованої однієї КА		Стентованих декількох КА	
		Ураження однієї КА (n=16)	Ураження декількох КА (n=46)	6 місяців (n=16)	12 місяців (n=16)	6 місяців (n=46)	12 місяців (n=46)
ЛП, см р, Δ%;	3,59±0,02	3,91±0,01 p ₂₋₃ <0,05	4,24±0,05 p ₂₋₄ <0,05 p ₃₋₄ <0,05	3,85±0,05 p ₃₋₅ <0,05 1,5%	3,82±0,04 p ₃₋₆ <0,05 p ₅₋₆ >0,05 2,3%	4,15±0,11 p ₄₋₇ <0,05 2,1%	4,10±0,13 p ₄₋₈ <0,05 p ₇₋₈ >0,05 3,3%
ЛП, см р, Δ%;	3,59±0,02	3,91±0,01 p ₂₋₃ <0,05	4,24±0,05 p ₂₋₄ <0,05 p ₃₋₄ <0,05	3,85±0,05 p ₃₋₅ <0,05 1,5%	3,82±0,04 p ₃₋₆ <0,05 p ₅₋₆ >0,05 2,3%	4,15±0,11 p ₄₋₇ <0,05 2,1%	4,10±0,13 p ₄₋₈ <0,05 p ₇₋₈ >0,05 3,3%
КДР ЛШ, см р, Δ%;	5,21±0,03	5,74±0,08 p ₂₋₃ <0,05	6,12±0,08 p ₂₋₄ <0,05 p ₃₋₄ <0,05	5,65±0,05 p ₃₋₅ <0,05 1,6%	5,62±0,04 p ₃₋₆ <0,05 p ₅₋₆ >0,05 2,1%	6,06±0,08 p ₄₋₇ <0,05 1,0%	6,03±0,10 p ₄₋₈ <0,05 p ₇₋₈ >0,05 1,5%
КСР ЛШ, см р, Δ%;	3,80±0,03	4,33±0,07 p ₂₋₃ <0,05	4,62±0,08 p ₂₋₄ <0,05 p ₃₋₄ <0,05	4,28±0,04 p ₃₋₅ <0,05 1,2%	4,26±0,05 p ₃₋₆ <0,05 p ₅₋₆ >0,05 1,6%	4,56±0,05 p ₄₋₇ <0,05 1,3%	4,54±0,08 p ₄₋₈ <0,05 p ₇₋₈ >0,05 1,7%
КСО ЛШ, мл р, Δ%;	62,07±2,15	84,43±2,89 p ₂₋₃ <0,05	95,63±2,94 p ₂₋₄ <0,05 p ₃₋₄ <0,05	81,50±2,00 p ₃₋₅ <0,05 3,5%	79,56±3,33 p ₃₋₆ <0,05 p ₅₋₆ >0,05 3,5%	95,04±2,47 p ₄₋₇ <0,05 0,6%	94,30±3,43 p ₄₋₈ <0,05 p ₇₋₈ >0,05 1,4%
УО, мл р, Δ%;	68,07±320	78,95±2,50 p ₂₋₃ <0,05	91,57±4,44 p ₂₋₄ <0,05 p ₃₋₄ <0,05	78,31±1,45 p ₃₋₅ <0,05 0,8%	76,69±3,03 p ₃₋₆ <0,05 p ₅₋₆ >0,05 2,9%	89,20±2,98 p ₄₋₇ <0,05 2,6%	87,74±7,78 p ₄₋₈ <0,05 p ₇₋₈ >0,05 4,2%

Примітка: представлені у відсотках показники відносно цифр у момент госпіталізації.

Більш значущі зміни усіх показників, що характеризують розміри і функції серця (систоличну та діастолічну), спостерігалися в пацієнтів після КС, лікованих протягом 12 місяців івабрадином. У хворих ОГ із стентованою однією КА порівняно з моменту надходження через 12 місяців фармакотерапії зменшилися: діаметр ЛП — на 9,5% проти 2,3% у пацієнтів ГП, КДР лівого шлуночка — на 7,3% проти 2,1% у ГП, КСР лівого шлуночка — на 5,7% проти 1,6% у ГП, КСО лівого шлуночка — на 21,6% проти 3,5% у ГП, УО — на 11,5% проти 2,9% у ГП відповідно (усі p<0,05).

Диференціація між двома клінічними групами довела, що через 12 місяців лікування розміри ЛП і ЛШ, їхня систолічна і діастолічна функції були достовірно кращими за значеннями в пацієнтів ОГ (p<0,05).

Івабрадин у хворих на СІХС через 12 місяців терапії сприятливо достовірно вплинув на

структурно-функціональні параметри міокарда, що не залежало від кількості стентованих КА.

Висновки

- Івабрадин у поєднанні із препаратами БТ позитивно впливає на показники центральної гемодинаміки: діаметри ЛП і ЛШ зменшилися у всіх хворих, незалежно від кількості уражених КА; за 12 місяців спостереження відмічено значне покращення структурно-функціональних параметрів серця, що достовірно різнилося від аналогічних даних хворих ГП.
- У пацієнтів із стентованою однією КА всі структурно-функціональні показники серця через 12 місяців лікування івабрадином досягали значень практично здорових осіб із групи контролю.

Список використаної літератури

1. Гандзюк ВА. Аналіз захворюваності на ішемічну хворобу серця в Україні. Український кардіологічний журнал. 2014;3:45-52. Режим доступу: http://journal.ukrcardio.org/wp-content/uploads/2014/03/5_3_2014.pdf
2. Голованова ІА, Лисак ВП, Хорош МВ. Науково-методичні підходи до модернізації способу життя людей, що мають фактори ризику артеріальної гіпертензії. Методичні рекомендації. 2016:42. Режим доступу: http://elib.umsa.edu.ua/bitstream/umsa/3991/1/MR_Nauk_metod_podx_k_modern_sp_zhizni.pdf
3. Горбась ІМ. Ішемічна хвороба серця: епідеміологія і статистика. Кардіологія. Ревматологія. Кардіохірургія. 2015;3(1):15-21. Режим доступу: <http://health-ua.com/article/15840-shemchna-hvoroba-sertcya-epdemologiya---statistika>
4. Музика НО. Структурно-функціональні зміни міокарда та типи діастолічної дисфункції лівого шлуночка у хворих на стабільну ІХС, ускладнену серцевою недостатністю. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2016; 2(20): 450-3. Режим доступу: <file:///D:/Downloads/405-Article%20Text-784-1-10-20180520.pdf>
5. Осадчий АІ. Ишемическая болезнь сердца. Рекомендации по реваскуляризации 2018 г. Український медичний часопис. 2018;5:91-6. Доступно: <https://www.umj.com.ua/article/129720/ishemicheskaya-bolezn-serdtsa-rekomendatsii-po-revaskulyarizatsii-2018-g>
6. Скибчик ВА, Мельнік ЮП. Діастолічна дисфункція у пацієнтів з ішемічною хворобою серця та ефективність реваскуляризації міокарда. Ліки України. 2016; 6-10. Режим доступу: https://www.health-medix.com/articles/liki_ukr/2016-03-30/1.pdf
7. Ташук ВК, Мухамед Васек Обейд Аль Салама, Амеліна ТМ. Мозковий натрійуретичний пропептид у прогнозуванні перебігу стабільної стенокардії залежно від змін сечової кислоти. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2016;4(15):11-6.
8. Теренда НО. Основні тенденції та прогнозні оцінки загальної та первинної захворюваності на ішемічну хворобу серця в Україні. Вісник соціальної гігієни. 2016; 3(69):31-5. DOI 10.11603/1681-2786.2016.3.7007.
9. Трибрат ТА, Шуть СВ, Сакевич ВД, Гончарова ОО. Прихильність до лікування хворих на ішемічну хворобу серця як дієвий фактор профілактики. Вісник проблем біології і медицини. 2019;1(1):185-8. Режим доступу: <https://cyberleninka.ru/article/n/prihilnist-do-likuvannya-hvorih-na-ishemichnu-hvorobu-sertcya-yak-dievij-faktor-profilaktiki/viewer>
10. Melina G, Angeloni E, Refice S, Monti F, Serdoz R, Rosato S et al. Clinical SYNTAX Score predicts outcomes of patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Am Heart J*. 2017;188:118-26. DOI: 10.1016/j.ahj.2017.03.016.
11. Wettersten N, Maisel AS. Biomarkers for heart failure: an update for practitioners of internal medicine. *The American Journal of Medicine*. 2016;129(6):560-7. DOI:10.1016/j.amjmed.2016.01.013.
12. Wilkins E, Wilson L, Wickramasinghe K et al. British Heart Foundation Centre on Population Approaches for Non-Communicable Disease Prevention Nuffield Department of Population Health, University of Oxford, Health Economics Research Centre, Nuffield Department of Population Health, University of Oxford European. *Cardiovascular Disease Statistics 2017*. Edition (www.ehnheart.org). 2017.
13. Wolsk E, Kaye D, Borlaug BA, Burkhoff D, Kitzman DW, Komtebedde J et al. Resting and exercise haemodynamics in relation to six-minute walk test in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2018;20:715-22. DOI: 10.1002/ehf.976.

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКИ РЕНІН-АНГІОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОЇ СИСТЕМИ, МАРКЕРІВ ЗАПАЛЕННЯ З ПОКАЗНИКАМИ ВАРІАБЕЛЬНОСТІ СЕРЦЕВОГО РИТМУ ТА ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ У ХВОРИХ ІЗ ВПЕРШЕ ВИЯВЛЕНОЮ ФІБРИЛЯЦІЄЮ ПЕРЕДСЕРДЬ І МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ

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

Івано-Франківський національний медичний університет

Резюме. Мета — провести кореляційний аналіз та визначити взаємозв'язки між показниками ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) й системного запалення з показниками варіабельності серцевого ритму (ВСР) та ендогенного інсуліну (ЕІ) у хворих із вперше виявленою фібриляцією передсердь (ВВФП) і метаболічним синдромом (МС). **Матеріал і методи.** Обстежено 107 хворих (62 — чоловіки, 45 — жінки; вік: 66 ± 10 років) із ВВФП і МС відповідно до критеріїв АТР III (2001) та серцевою недостатністю (СН), функціональний клас I-II NYHA. Залежно від рівня ЕІ хворих розділили на 3 групи: 1-ша група — 42 хворих із нормальним рівнем ЕІ в крові; 2-га група — 29 хворих із реактивною гіперінсулінемією (ГІ); 3-тя група — 36 хворих зі спонтанною ГІ. Проведено пероральний глюкозотолерантний тест (ПГТТ) із паралельним визначенням глюкози (глюкозооксидазний метод), ЕІ, рівня С-реактивного протеїну (С-РП) та циркулюючого альдостерону в плазмі крові (імуноферментний метод), холтеровське моніторування електрокардіограми (ХМ ЕКГ) з оцінкою часових показників ВСР. Контроль — 20 практично здорових осіб відповідного віку. **Результати та обговорення.** Встановлено достовірне підвищення рівня циркулюючого альдостерону та С-РП у хворих із реактивною/спонтанною ГІ, що підтверджується наявністю прямого кореляційного зв'язку між рівнем ЕІ та альдостероном ($r=+0,8701$, $p=0,0011$ / $r=+0,8733$, $p=0,0004$), ЕІ та С-РП ($r=+0,7215$, $p=0,0035$ / $r=+0,7627$, $p=0,0015$). При реактивній/спонтанній ГІ нами



DOI: 10.31793/2709-7404.2021.2-3.21

УДК 616.151.5+616-008+616.12-008.331.1+616.12-008.313

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

Надійшла до редакції 27.09.2021

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

виявлено сильний прямий кореляційний зв'язок між рівнем альдостерону та частотою серцевих скорочень (ЧСС) ($r=+0,7140$, $p=0,0028$), альдостерону та SDANN ($r=+0,8381$, $p=0,00010$), негативний кореляційний зв'язок між рівнем альдостерону та RMSSD ($r=-0,6263$, $p=0,0125$), рівнем альдостерону та pNN50 ($r=-0,8434$, $p=0,00008$). Виявлено сильний прямий зв'язок між рівнем С-РП та ЧСС ($r=+0,7253$, $p=0,0024$), помірний прямий зв'язок між С-РП та SDANN ($r=+0,3672$, $p=0,0044$), сильний негативний зв'язок між С-РП та RMSSD ($r=-0,7029$, $p=0,0034$), між С-РП та pNN50 ($r=-0,8220$, $p=0,00018$) при ГІ. **Висновок.** У хворих із ВВФП на тлі початкових стадій СН та інсулінорезистентності гуморальні маркери ендотеліальної дисфункції С-РП і циркулюючий альдостерон істотно підвищені, що підтверджується наявністю прямого сильного кореляційного зв'язку між рівнями альдостерону та EI й між рівнем С-РП і EI. Підвищення активності РААС із гіперальдостеронемією супроводжується зниженням парасимпатичних впливів нервової системи на синусовий вузол, що сприяє виникненню та прогресуванню ФП у хворих з інсулінорезистентністю й СН ФК I-II.

Ключові слова: альдостерон, системне запалення, метаболічний синдром, фібриляція передсердь, варіабельність серцевого ритму.

Relationships renin-angiotensin-aldosterone system, inflammatory markers with heart rate variability indicators and carbohydrate metabolism in patients with new onset atrial fibrillation and metabolic syndrome

M.M. Vasylechko, M.A. Orynychak, N.G. Virstyuk, O.I. Kocherzhat, O.R. Luchko, O.S. Chovganyuk

Ivano-Frankivsk National Medical University

Abstract. The goal — to evaluate the relationship between the indices of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) and systemic inflammation with the heart rate variability (HRV) and endogenous insulin (EI) in patients with new-onset atrial fibrillation (AF) and metabolic syndrome (MS). **Material and methods.** A total of 107 patients (62 male, 45 female; age: 66 ± 10 years) with new-onset AF and MS according to the criteria of ATP III (2001) and heart failure (HF) functional class (FC) I-II NYHA. Depending on the EI levels patients were divided into 3 groups. Group 1 consisted of 42 patients with normal EI levels in the blood; group 2 — 29 patients with reactive hyperinsulinemia (HI); group 3 — 36 patients with spontaneous HI. An oral glucose tolerance test (OGTT) with parallel determination of glucose (glucose oxidase method), EI, C-reactive protein (C-RP) and circulating plasma aldosterone (enzyme immunoassay), Holter monitoring electrocardiogram (ECG HM) with the assessment temporary HRV were measured. Control group consisted 20 healthy individuals of appropriate ages. **Results and discussion.** Circulating aldosterone and C-RP levels were significantly increased in patients with reactive / spontaneous HI, as evidenced by the presence of a direct correlation between the EI and aldosterone levels ($r=+0.8701$, $p=0.0011$ / $r=+0.8733$, $p=0.0004$), EI and C-RP ($r=+0.7215$, $p=0.0035$ / $r=+0.7627$, $p=0.0015$). Under reactive / spontaneous HI we revealed a strong direct correlation between the aldosterone levels and heart rate (HR) ($r=+0.7140$, $p=0.0028$), aldosterone and SDANN ($r=+0.8381$, $p=0.00010$) and a negative correlation between the aldosterone levels and RMSSD ($r=-0.6263$, $p=0.0125$), aldosterone and pNN50 ($r=-0.8434$, $p=0.00008$). During the correlation analysis between the temporal parameters of HRV and chronic systemic inflammation marker C-RP there were showed a strong direct relationship between C-RP levels and HR ($r=+0.7253$, $p=0.0024$), a moderate direct connection between C-RP and SDANN ($r=+0.3672$, $p=0.0044$), a strong negative relationship between C-RP and RMSSD ($r=-0.7029$, $p=0.0034$), between C-RP and pNN50 ($r=-0.8220$, $p=0.00018$) under HI. **Conclusion.** At the patients with new-onset AF and initial stages of HF and insulin resistance humoral markers of endothelial dysfunction the C-RP and circulating aldosterone significantly are increased, as evidenced by the presence of a strong direct correlation between the aldosterone and EI levels and between C-RP and EI levels. Increased activity of the RAAS with hyperaldosteronemia is accompanied

by a decreasing in the parasympathetic nervous system influences on the sinus node, and contributes to the progression of AF in patients with insulin resistance and HF FC I-II.

Keywords: aldosterone, systemic inflammation, metabolic syndrome, atrial fibrillation, heart rate variability.

Постановка проблеми й аналіз останніх досліджень

Фібриляція передсердь (ФП) як одна із причин серцевої смертності й захворюваності є найчастішим типом аритмії серця в клінічній практиці [1, 2]. Серед різних захворювань, що сприяють розвитку ФП, найбільш важливим є поєднання артеріальної гіпертензії (АГ) з ішемічною хворобою серця [3].

Ренін-ангіотензин-альдостеронова система (РААС) відіграє ключову роль у регуляції артеріального тиску (АТ). Її надмірна активність відповідає за широкий спектр побічних ефектів у серцево-судинній системі, які внаслідок підвищеної концентрації ангіотензину II й альдостерону призводять до збільшення АТ, об'єму позаклітинної рідини, гіперкоагуляції, активації запального каскаду і прискорення процесів фіброзу в серці та судинах [4-6].

Активізація РААС при АГ може бути одним із механізмів формування ФП серед гіпертензивних хворих. З іншого боку, підвищення активності РААС може опосередковувати розвиток АГ та інших серцево-судинних захворювань [7]. За цих умов формуються структурні зміни в передсердях, зокрема збільшення лівого передсердя та інфільтрація чи його запалення. На додаток, структурне ремоделювання, особливо фіброз, сприяє виникненню й прогресуванню ФП.

Автономна нервова система та ожиріння також відіграють важливу роль у формуванні ФП [7]. Часто ФП починається на тлі підвищеного парасимпатичного чи симпатичного тону вегетативної нервової системи. Оскільки ВСР характеризує стан вегетативної регуляції серцевої діяльності [7], то порушення ВСР вважається важливою ланкою патогенезу ФП [8].

Артеріальна гіпертензія та абдомінальне ожиріння — основні компоненти МС — у 82% випадків асоціюються з інсулінорезистентністю [9]. Отже, якщо в основу патогенезу ФП у хворих на АГ входить активація системного запалення, РААС, порушення автономної нервової системи, то інсулінорезистентність може

асоціюватися із ВВФП у хворих із МС, що й зумовило мету нашої роботи.

Мета дослідження — провести кореляційний аналіз і визначити взаємозв'язки між показниками ренін-ангіотензин-альдостеронової системи та системного запалення з показниками варіабельності серцевого ритму й ендогенного інсуліну у хворих із вперше виявленою фібриляцією передсердь та метаболічним синдромом.

Матеріали та методи

Обстежено 107 хворих (62 — чоловіки, 45 — жінки; вік: 66 ± 10 років) із вперше виявленою ФП та МС відповідно до критеріїв АТР III (2001) [9]. Серцеву недостатність ФК I було виявлено в 36 (33,64%) випадках, СН ФК II — у 71 (66,36%) випадку.

Проведено загальноклінічне обстеження, ПГТТ із паралельним визначенням глюкози за допомогою глюкозооксидазного методу та ЕІ в плазмі крові. Оцінку показників ПГТТ проводили згідно з рекомендаціями Американського діабетичного центру (ADA Position Statement on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus) [9].

Імуноферментне визначення рівнів у крові ЕІ, С-РП, альдостерону проводили на імуноферментному аналізаторі PR2100 (SANOFI DIAGNOSTIC PASTEUR, France) з використанням наборів ELISA, фірма DRG (США). За норму приймали рівень у плазмі крові ЕІ 8-20 мкОд/мл, С-РП — $<1,9$ мг/л, альдостерону — <300 пг/мл.

Діагноз ФП встановлювали на підставі проведеної електрокардіографії (ЕКГ) та холтеровського моніторингу ЕКГ за допомогою апарата ЕС-3Н/АВР і комп'ютерних програм Cardiospy ECG Holter (Labtech Ltd, Угорщина). Під час дослідження пацієнти вели щоденник із детальним описом фізичного чи емоційного навантаження, періодів сну, відпочинку, прийому їжі, самопочуття.

Аналізували середньодобові часові показники ВСР протягом кожних послідовних 5-хвилинних інтервалів усього добового запису, серед них ЧСС; стандартне відхилення всіх NN інтервалів (SDNN); стандартне відхилення середніх значень NN інтервалів, обчислених через 5-хвилинні проміжки впродовж усього запису (SDANN); корінь квадратний суми квадратів відмінностей тривалості сусідніх інтервалів NN (RMSSD); середнє значення стандартних відхилень NN інтервалів, обчислених через 5-хвилинні проміжки впродовж усього запису (SDNNind); відсоток сусідніх NN інтервалів.

Хворі були розділені на 3 групи за рівнем EI в крові. До 1-ї групи ввійшло 42 (39,25%) хворих із нормальним рівнем EI (8-20 мкОд/мл) у крові; до 2-ї групи — 29 (27,10%) із реактивною ГІ (EI в крові натще в межах норми, через 2 години після навантаження глюкозою — >20 мкОд/мл); до 3-ї групи — 36 (33,65%) хворих зі спонтанною ГІ (EI >20 мкОд/мл натще та через 2 години після навантаження глюкозою).

Обстеження проводили в першу добу надходження до стаціонару. Контрольну групу становили 20 практично здорових осіб відповідного віку.

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою програмного забезпечення — табличного процесора Microsoft Excel та пакета прикладних програм STATISTICA v. 6.0, StatSoft, USA. Оцінку вірогідності розходження середніх величин проводили за допомогою парного t-критерію Стьюдента. Достовірними вважалися показники при $p < 0,05$. Проведено парний факторний кореляційний аналіз з обрахуванням коефіцієнта кореляції Пірсона — r .

Таблиця

Показники ендogenous інсуліну, системного запалення та рівень циркулюючого альдостерону в крові у хворих із вперше виявленою фібриляцією передсердь при метаболічному синдромі

Показник, одиниці виміру	Контроль (n=20)	1-ша група (n=42)	2-га група (n=29)	3-тя група (n=36)
EI натще, мкОд/мл	15,69±0,66	10,28±0,73 $p < 0,1$	17,09±1,70 $p < 0,1$	34,98±1,80 $p < 0,05$
EI через 2 год, мкОд/мл	-	16,41±0,81 $p < 0,1$	29,16±1,15 $p < 0,05$	46,69±1,79 $p < 0,05$
C-РП, мг/л	1,45±0,15	6,29±0,67 $p < 0,05$	7,27±0,76 $p < 0,05$	9,74±0,63 $p < 0,05$
Альдостерон, пг/мл	114,73±8,51	330,49±26,80 $p < 0,05$	421,41±33,84 $p < 0,05$	437,21±45,46 $p < 0,05$

Примітки: n — кількість хворих; p — вірогідність різниці порівняно із контролем.

Результати та їх обговорення

За результатами ПГТТ у хворих 1-ї та 2-ї груп (табл.) рівень EI в крові натще перебував у межах норми та не перевищував показник у контролі ($p < 0,1$), після навантаження виявився підвищеним у хворих 2-ї групи на 85% ($p < 0,05$). У хворих 3-ї групи рівень EI в крові перевищував контроль як натще, так і після навантаження майже втричі ($p < 0,05$). Отже, ГІ як ознака інсулінорезистентності виявлено в 65 (60,75%) випадках.

Порушення ендотеліальної функції судин патогенетично пов'язано з розвитком інсулінорезистентності, активацією РААС та системного запалення у хворих на МС [4-7]. З іншого боку, ФП також асоціюється з дисфункцією ендотелію [10-12]. Структурне ремоделювання передсердь при ФП проявляється в порушенні клітинної структури й зміні нормальної архітекτονіки міокарда передсердь. При цьому спостерігається активація РААС із гіперальдостеронемією, що в результаті призводить до апоптозу, клітинної дегенерації і проліферації фіброblastів, гіпертрофії передсердь, унаслідок чого розвивається фіброз лівого передсердя з наростанням його дилатації й формування постійної форми ФП [3].

В обстежених хворих 1, 2 та 3-ї групи рівень циркулюючого альдостерону в крові перевищував у 2,8; 3,6 та 3,8 раза відповідно показник у контролі ($p < 0,05$). Максимальних значень показник альдостерону досягнув у хворих зі спонтанною ГІ, перевищуючи показник у хворих 1-ї та 2-ї групи в 1,32 та 1,04 раза відповідно ($p < 0,05$). У хворих із СН ФІК I та СН ФК II виявлено підвищення рівня циркулюючого альдостерону у 18 (50,00%) та 51 (71,83%) випадках відповідно.

При проведенні кореляційного аналізу між рівнем EI натще та рівнем циркулюючого альдостерону виявлено прямий сильний кореляційний зв'язок ($r = +0,8701$, $p = 0,0011$; $r = +0,8733$, $p = 0,0004$) у хворих із реактивною/спонтанною ГІ відповідно.

Отже, наші дані підтверджують літературні відомості про те, що в умовах інсулінорезистентності та гіперальдостеронемії знижується чутливість клітин до інсуліну й формується ендотеліальна дисфункція [6].

Згідно з даними літератури, наявність хронічного системного запалення може виступати тригером ФП [3, 6, 8]. Серед обстежених хворих у 80 (74,77%) випадках рівень C-РП у плазмі виявився достовірно підвищеним порівняно із

рівнем у контролі ($p < 0,05$). Зокрема, збільшення рівня С-РП виявлено у 29 (69,05%) випадках у 1-й групі; у 21 (72,41%) — у 2-й групі та в 30 (83,33%) — у 3-й групі ($p < 0,05$). Причому підвищення рівня С-РП > 3 мг/мл виявлено в 39 (48,75%) випадках у хворих із реактивною та спонтанною ГІ. Рівень С-РП виявився достовірно підвищеним у 20 (55,55%) випадках при СН ФК I та 60 (84,51%) випадках при СН ФК II.

При проведенні кореляційного аналізу при реактивній/спонтанній ГІ виявлено сильний прямий кореляційний зв'язок між рівнем С-РП та рівнем EI ($r = +0,7215$, $p = 0,0035$ / $r = +0,7627$, $p = 0,0015$). Отже, високий ризик розвитку серцево-судинних захворювань у хворих із ВВФП зумовлюється як системним запаленням за показником С-РП з ендотеліальною дисфункцією, так і інсулінорезистентністю [11, 12].

Наші дані співзвучні із даними дослідження М.К. Chung et al. [12], у якому відзначено збільшення рівня С-РП у крові пацієнтів із ФП порівняно з особами із синусовим ритмом. Причому найвища його концентрація була виявлена при перманентній формі ФП. Отже, показник С-РП може бути маркером запальних станів у хворих із ВВФП та МС.

Основні фізіологічні механізми ВСР відображають регуляторні впливи симпатичної (СНС) та парасимпатичної нервової системи (ПНС) на синусовий вузол серця [13]. Активація СНС має негативне прогностичне значення в пацієнтів з ожирінням та ФП [14].

Як відомо, система РААС підтримує зв'язок із СНС у хворих із ФП через ангіотензин II та альдостерон [4-6], виявляючи тісні кореляційні зв'язки між останнім та часовими показниками ВСР. При реактивній/спонтанній ГІ нами виявлено сильний прямий кореляційний зв'язок між рівнем альдостерону та ЧСС ($r = +0,7140$, $p = 0,0028$), SDANN ($r = +0,8381$, $p = 0,00010$) і негативний кореляційний зв'язок між рівнем альдостерону та RMSSD ($r = -0,6263$, $p = 0,0125$), рівнем альдостерону та pNN50 ($r = -0,8434$, $p = 0,00008$).

Враховуючи, що альдостерон сприяє процесу фіброзоутворення, структурному та аритмогенному ремоделюванню серця, розвитку ендотеліальної дисфункції [5], гіперальдостеронемію можна вважати одним із чинників ризику морфофункціональних змін міокарда за умов інсулінорезистентності у хворих із ВВФП.

При проведенні кореляційного аналізу між часовими показниками ВСР та маркером хронічного системного запалення С-РП виявлено сильний позитивний зв'язок між рівнем С-РП і ЧСС ($r = +0,7253$, $p = 0,0024$), помірний позитивний зв'язок між С-РП та SDANN ($r = +0,3672$, $p = 0,0044$), сильний обернено пропорційний між С-РП і RMSSD ($r = -0,7029$, $p = 0,0034$), між С-РП та pNN50 ($r = -0,8220$, $p = 0,00018$) при ГІ.

Отже, зміни рівня кореляційних взаємовідносин між активністю РААС, показниками системного запалення, вуглеводного обміну та ВСР дозволяють припустити участь циркулюючого альдостерону і С-РП у структурному та аритмогенному ремоделюванні серця, розвитку ендотеліальної дисфункції у хворих із ВВФП й інсулінорезистентністю.

Висновки

1. У пацієнтів із ВВФП та МС у механізмі інсулінорезистентності важлива роль належить підвищенню активності РААС та системному запаленню, що зумовлює структурне ремоделювання серця.
2. Підвищення гуморальних маркерів ендотеліальної дисфункції С-РП і циркулюючого альдостерону в крові підтверджується наявністю прямого сильного кореляційного зв'язку між рівнями альдостерону та EI й між рівнем С-РП та EI у хворих із ВВФП й інсулінорезистентністю.
3. Активація РААС із гіперальдостеронемію зумовлює зниження парасимпатичних впливів нервової системи на синусовий вузол, що сприяє виникненню та прогресуванню ФП у хворих з інсулінорезистентністю й підтверджується негативним кореляційним зв'язком між рівнем циркулюючого альдостерону в крові та показниками ВСР RMSSD; pNN50.

Перспективи подальших досліджень. Перспективним напрямком для подальших досліджень є вивчення ВСР і взаємозв'язок із показниками гемокоагуляції у хворих на ФП із МС із метою розробки практичних рекомендацій, спрямованих на поліпшення якості лікування й попередження ускладнень, асоційованих із ФП.

Список використаної літератури

1. Діагностика та лікування фібриляції передсердь. Рекомендації робочої групи по порушенням серцевого ритму Асоціації кардіологів України / ОС Сичов, ВМ Коваленко, ГВ Дзюк [та ін.]. К., 2015:27-30.
2. 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society / Craig T January, L Samuel Wann, Julie B Shea, Cynthia M Tracy, Clyde W Yancy. Published: January 28, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2019.01.024>
3. Obesity and atrial fibrillation outcomes and risk: Increasing the weight of evidence / Chrisan J Nalliah, Prashanthan Sanders, Jonathan M Kalman. Published: March 16, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2017.03.013>
4. Псарьова ВГ. Особливості активності окремих компонентів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи при гіпертонічній хворобі та супутньому ожирінні. Український журнал медицини, біології та спорту. 2017;4(2),18:62-68. DOI: 10.26693/jtbs04.02.168
5. Степанова ЕВ. Роль ожирения и ренин-ангиотензин-альдостеронової системи в генезе инсулинорезистентности, метаболического синдрома и резистентной гипертензии / ЕВ Степанова, НА Кравченко. Український терапевтичний журнал. 2011.4:105-112.
6. Evidence for a Causal Role of the Renin-Angiotensin System in Vascular Dysfunction Associated With Insulin Resistance / Kazuya Shinozaki, Kazuhide Ayajiki, Yoshihiko Nishio [et al.]. J. Hypertension. 2014;43:255-262.
7. Sleep characteristics that predict atrial fibrillation / Matthew A Christensen, Shalini Dixit, Thomas A Dewland, Mark J Pletcher, Susan R Heckbert, Gregory M Marcus. Published: June 25, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2018.05.008>
8. Рибальченко ІЮ. Варіабельність серцевого ритму на епізодах фібриляції передсердь у різних класах тривалості комплексу QRS ЕКГ при терапії пацієнтів із постійною, пароксизмальною та персистентною фібриляцією передсердь / ІЮ Рибальченко, НВ Макієнко, ЕП Каменська. Медицина транспорту України. 2011;2:53-58.
9. Ткаченко ВІ. Метаболічний синдром: діагностика та профілактика в практиці сімейного лікаря / ВІ Ткаченко, ТО Багро, НВ Видиборець, ОК Бондар. Ліки України. 2016. 1-2(197-198):43-46.
10. Molecular Mechanisms and New Treatment Paradigm for Atrial Fibrillation / Padmini Sirish, Ning Li, Valeriy Timofeyev, Xiaodong Zhang, Lianguo Wang, Jun Yang, Kin Sing, Stephen Lee, Ahmed Bettaieb, Sin Mei Ma, Jeong Han Lee, Demetria Su Originally published May 2016. <https://doi.org/10.1161/CIRCPEP.115.003721> Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology. 2016;9: e003721
11. Фуштей ІМ. Інфламаторна активація у хворих з фібриляцією передсердь / ІМ Фуштей, БМ Голдовський, ЄВ Сідь. Медицина невідкладних станів. 2012;2(41):34-38.
12. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation / MK Chung, DO Martin, D Sprecher et al. Circulation. 2016;104:2886-2891.
13. Altered heart rate variability in angiotensin II — mediated hypertension is associated with impaired autonomic nervous system signaling and intrinsic sinoatrial node dysfunction / TW Dorey, et al. Heart Rhythm. 2017;17(8):1360-1370.
14. Systematic review of biological therapies for atrial fibrillation / Callum McRae, Anshul Kapoor, Pushpinder Kanda, Benjamin Hibbert, Darryl R Davis. Published: March 27, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2019.03.021> УДК 616.151.5+616-008+616.12-008.331.1+616.12-008.313

ВАРІАБЕЛЬНІСТЬ СЕРЦЕВОГО РИТМУ В ПОСТІНФАРКТНИХ ХВОРИХ ІЗ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ

Р.В. Деніна, Н.М. Середюк, І.П. Вакалюк, Г.Г. Барила, Я.Л. Ванджура, І.Ю. Ванджура, П.П. Звонар, Д.А. Волинський

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

Резюме. Дослідження варіабельності ритму серця (ВРС) — один із найбільш надійних методів для прогнозу тривалості життя пацієнтів після перенесеного ІМ із серцевою недостатністю. Динаміка показників ВРС при добовому моніторингу ЕКГ дозволяє спрогнозувати підвищений ризик раптової смерті, шлуночкові аритмії, частоту серцевих скорочень (ЧСС), ішемію міокарда та зміни інтервалу Q-T. **Мета роботи** — встановити особливості ВРС у пацієнтів із повторними інфарктами міокарда і серцевою недостатністю. **Матеріали та методи.** Обстежено 160 хворих із гострим повторним інфарктом міокарда та СН II-III ФК. Дослідження варіабельності серцевого ритму проводили за 5-хвилинною реєстрацією за допомогою системи «Кардіолаб» виробництва фірми «ХАІ-МЕДИКА» (м. Харків, Україна). **Результати та обговорення.** Аналіз ВРС в обстежених пацієнтів залежно від кількості перенесених ІМ в анамнезі показав, що на момент госпіталізації спостерігається зниження вегетативного тону з переважанням симпатичної нервової системи. Зокрема, співвідношення LF/HF становило $(1,65 \pm 0,2)$ ум. од. у хворих основної групи з повторним ІМ $(2,45 \pm 0,9)$ ум. од. ($p < 0,0001$), а третинним — $(3,5 \pm 0,25)$ ум. од. ($p < 0,0001$). Щодо ВРС, залежно від стадії СН, то SDNN однаково утримується у хворих із СН II та III стадій. Показник LF/HF залишався у хворих обох стадій ХСН підвищеним, що свідчить про перевагу симпатичних впливів на серце. Показник LF/HF був стабільно підвищеним при тривалості ХСН > 6 років $(2,89 \pm 0,18)$ ум. од. в основній групі ($p < 0,001$) проти $(1,65 \pm 0,2)$ ум. од. у здорових осіб. Типи діастолічної дисфункції істотно не впливали на ВРС. **Висновки.** Отже, згідно з аналізом показників варіабельності серцевого ритму, у всіх пацієнтів із повторними ІМ та СН, незалежно від кількості перенесених ІМ, стадії, тривалості СН та типу дисфункції лівого шлуночка, переважали симпатичні впливи на серце. Усі запропоновані схеми лікування приводили до достовірного покращення загальної ВРС, про що свідчить тенденція до зниження LF/HF.

Ключові слова: інфаркт міокарда, хронічна серцева недостатність, варіабельність серцевого ритму.



DOI: 10.31793/2709-7404.2021.2-3.27

УДК: 616.12-008.318+616.127-005.8+616.12-008.46

© Р.В. Деніна, Н.М. Середюк, І.П. Вакалюк, Г.Г. Барила, Я.Л. Ванджура, І.Ю. Ванджура, П.П. Звонар, Д.А. Волинський

Надійшла до редакції 27.09.2021

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

Heart rate variability in post-infarction patients with heart failure

R.V. Denina, N.M. Seredyuk, I.P. Vakalyuk, G.G. Baryla, Ya.L. Wanjura, I.Yu. Vanjura, P.P. Zvonar, D.A. Volynskyi

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine, Ivano-Frankivsk

Abstract. During the stratification of risk for patients after myocardial infarction (MI), assessment of autonomic imbalance plays an important role. Heart rate variability (HRV) after MI has important prognostic value regarding the prediction of overall mortality of patients, identify patients at risk for symptomatic sustained ventricular tachycardia, evaluation of the clinical course of heart failure and its prognosis. **Purpose.** Set features of HRV in patients with recurrent myocardial infarction according to Halter-ECG monitoring. **Materials and methods.** The study involved 160 patients with recurrent myocardial infarction with heart failure who have made a major group and 15 patients without recurrent myocardial infarction with heart failure (control group). Investigation of heart rate variability was performed on a 5-minute recording with the help of CARDIOLAB the product of the company HAI-MEDICA (Kharkiv, Ukraine). **Results and discussion.** The analysis of HRV in examined patients, depending on the amount of carried over MI in history showed that at the time of hospitalization is a decrease in autonomic tone with predominance of the sympathetic nervous system. In particular, the LF/HF ratio in the normal sense of (1.65 ± 0.2) st. un. in patients of the main group with recurrent MI was (2.45 ± 0.9) st. un. ($p < 0.0001$), and the tertiary (3.5 ± 0.25) st. un. ($p < 0.0001$). Patients in the control group had LF/HF ratio (1.48 ± 0.08) st. un. ($p < 0.05$). Concerning the HRV depending on the stage of heart failure, it became clear that the SDNN is held equally by heart failure II and III stages. Index LF/HF remained increased in patients with heart failure of both stages, indicating the superiority of sympathetic influences on the heart. HRV depending on the duration of heart failure showed that the values of SDNN wasn't significantly changed and was reduced. Index LF/HF was steadily increased with the duration of HF > 6 years (2.89 ± 0.18) st. un. in the study group ($p < 0.0001$) versus (1.65 ± 0.2) st.n. in healthy individuals. During the systolic and diastolic dysfunction, key changes in parameters of HRV were monosemantic: SDNN-reduced, and LF/HF-enhanced. Types of diastolic dysfunction did not significantly affect the HRV. **Conclusions.** So, in all patients with recurrent myocardial infarction, regardless of the number of carried over MI, stage or duration of heart failure and type of dysfunction of the left ventricle, prevailed sympathetic effects on the heart, according to the analysis of heart rate variability. All treatment methods resulted in a significant improvement in overall heart rate variability, as evidenced by a downward trend in LF/HF.

Keywords: myocardial infarction, chronic heart failure, heart rate variability.

Вступ

При стратифікації ризику хворих, які перенесли ІМ, важливу роль відіграє оцінка вегетативного дисбалансу [5, 8, 12, 13]. Варіабельність ритму серця (ВРС) після ІМ має важливе прогностичне значення [5, 7, 12]. Із врахуванням ВРС можна не лише прогнозувати загальну смертність хворих, котрі перенесли ІМ, але й ідентифікувати хворих із ризиком розвитку стійкої симптомної шлуночкової тахікардії та оцінити клінічний перебіг ХСН, її прогноз [4]. Утім до цього часу зберігаються проблеми інтерпретації різних показників ВРС, що пов'язано зі

значними коливаннями їх межових значень [7, 9, 12]. Доведено, що зменшення загальної варіабельності серцевого ритму є важливим фактором розвитку аритмій та раптової смерті післяінфарктних хворих [2, 9, 10].

ВРС, як відомо, відображає регуляторні впливи вегетативної нервової системи на діяльність серця [15]. До кінця не з'ясовано, яким показником ВРС слід віддавати перевагу при стратифікації ризику у хворих після перенесеного ІМ [5].

Прогностичну значущість має, зокрема, такий часовий показник ВРС — SDNN (standart

deviation of the NN interval). Значення SDNN <50 мс використовують для виділення хворих із високим ризиком несприятливого прогнозу захворювання [9, 11]. У хворих на ІМ, ускладнений СН, усі параметри ВСР достовірно пов'язані з фракцією викиду ЛШ і кінцево-діастолічним тиском. При цьому зниження варіабельності серцевого ритму тісно корелює з ризиком раптової смерті навіть більше, ніж із зниженням ФВ ЛШ та толерантності до фізичного навантаження. Встановлено, що ступінь зниження активності парасимпатичної частини вегетативної нервової системи прямо корелює з важкістю дисфункції ЛШ [3, 4, 8, 14]. Стандартні відхилення ВСР і потужності VLF пов'язані з величиною ФВ як лівого, так і правого шлуночка, проте не корелюють з їх розмірами [6].

Мета дослідження — встановити особливості ВСР у пацієнтів із повторними інфарктами міокарда і серцевою недостатністю.

Матеріали та методи

Для досягнення поставленої мети обстежено 175 осіб, серед них 160 хворих на ХСН із повторними ІМ і 15 хворих із ХСН без повторного ІМ. Вік хворих — від 40 до 70 років, середній вік — $(61,16 \pm 0,79)$ року, із них жінок — 22,5%, чоловіків — 77,5%. Обстежено також 15 здорових осіб того самого віку і статі для контролю нормальних значень досліджуваних показників.

Хворих рандомізували за способом лікування на 2 групи. Хворі контрольної групи — 40 осіб, отримували стандартне лікування ІМ та СН (базова терапія — БТ). Хворі основної групи — 120 осіб, були розподілені на 3 підгрупи. Перша підгрупа — 40 хворих, що отримували БТ, але замість динітрату отримували ізосорбід мононітрат — мононітросид (у дозах 20 мг 2-3 рази на добу). Друга підгрупа — 40 хворих, що отримували БТ у поєднанні з інгібітором 5-ліпооксигенази — корвітином/кверцетином, який призначали в дозі 500 мг у 100 мл ізотонічного розчину натрію хлориду внутрішньовенно краплинно зі швидкістю введення 30-40 крапель за 1 хв (у першу добу — 500 мг у момент надходження, по 500 мг — через 2 і 12 год; на другу та третю добу — по 500 мг двічі через кожні 12 год; на четверту та п'яту добу — по 250 мг 1 раз на добу) із наступним переходом на Квертин — 1 таблетка (40 мг) два рази на день. Третя підгрупа — 40 хворих, які отримували БТ у поєднанні з ізосорбідом мононітратом і корвітином/кверцетином.

Оцінку ефективності лікування проводили на 28-й день, через 3 та 6 місяців амбулаторного спостереження.

Діагноз первинного та повторного гострого ІМ встановлювали на підставі клінічних, інструментальних та лабораторних критеріїв згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів [10]. Оцінювали зміни ЕКГ (елевація сегмента ST, зубець Q), результати ургентної коронароангіографії (КГ), рівнів серцевого тропоніну I (сТн-I) на момент надходження, а також через 6 і 12 год у динаміці.

Залежно від кількості перенесених ІМ, хворі розподілилися таким чином: повторний ІМ перенесли 126 (78,8%) хворих, два ІМ — 29 (18,1%), три інфаркти міокарда — 5 (3,1%) хворих.

У гострому періоді Q-ІМ верифікований у 83 (51,9%), QS-ІМ — у 55 (34,5%), nSTEMI — у 22 (13,6%) хворих.

81,25% обстеженим проведена ургентна діагностична КГ із подальшим стентуванням інфарктзалежної коронарної артерії: 100% оклюзія ПКА — 35,4%; стовбур ЛКА — 6,2%; ПМШГ ЛКА — 23,8%; ОГ ЛКА — 20%; ДГ ЛКА — 14,6%.

Односудинне ураження мало місце у 87 (54,4%) хворих; двосудинне — 73 (24,3%); трисудинне ураження й більше — 34 (21,3%) хворих.

Рівні маркерів пошкодження міокарда у хворих на ІМ із ХСН були такими: у контрольній групі рівень тропоніну I становив $(18,73 \pm 2,36)$ нг/мл, а в основній групі — $(14,31 \pm 1,18)$ нг/мл.

При аналізі хворих на момент госпіталізації з гострою декомпенсованою СН, за класифікацією Killip, у більшості хворих спостерігався клас K-I, рідше — клас K-IIa — IIb та K-III.

У 66,7% хворих контрольної групи діагностовано ХСН II стадії, а в 33,3% хворих — ХСН III стадії. В основній групі ХСН II стадії мала місце в 56,25%, а в 43,75% хворих — ХСН III стадії. Тривалість ХСН у 26,25% хворих становила від 1 до 3 років, у 31,25% — від 4 до 6 років, а в 42,5% — понад 6 років.

Найчастішими ризик-факторами повторного ІМ були шкідливі звички (паління, зловживання алкоголем) — у 71,9% хворих. Цукровий діабет або порушення толерантності до глюкози мали місце у 28,4% хворих, АГ II ступеня — у 28,1% хворих, АГ III ступеня — у 45,6% хворих.

Особливої уваги заслуговав аналіз частоти серцевих скорочень (тахікардії) як незалежний маркер ризику несприятливого перебігу серцево-судинних захворювань. У 46,7% хворих на ІМ у контрольній групі ЧСС становила

(83,15±2,12) уд/хв ($p=0,001$ за точним критерієм Фішера). У 80,0% хворих основної групи ЧСС перевищувала 80 уд/хв і становила (88,35±4,36) уд/хв, тобто була в межах синусової (непароксизмальної) тахікардії, що прогностично є несприятливим. Найбільш частим порушенням ритму при повторних ІМ є шлуночкова екстрасистоля І класу за В. Lowp, яка спостерігалась в 11,0% хворих частіше і лише в 6,7% хворих без повторного ІМ. У 13,3% хворих контрольної і в 9,4% хворих основної групи верифіковано пароксизми фібриляції передсердь, які минали без спеціальної антиаритмічної терапії й залежали від ступеня ішемізації міокарда. У 23,12% хворих із повторними ІМ спостерігалась постійна тахісистолична форма фібриляції передсердь, із приводу якої встановлювалась тактика корекції частоти серцевих скорочень.

Дослідження варіабельності серцевого ритму проводили за допомогою системи «Кардіолаб» виробництва фірми «ХАІ-МЕДИКА» (м. Харків, Україна).

Дослідження ВСР включало в себе визначення часових і спектральних показників. Часові показники відображають сумарну варіабельність серцевого ритму та активність вагусного впливу на ритм серця. Спектральний аналіз дозволяє виявити періодичні зміни частоти синусового ритму за допомогою математичних методів.

Серед спектральних показників оцінювали: low frequency — LF (мс^2) — потужність у діапазоні низьких частот (0,04–0,15 Гц), яка відображає активність симпатичної вегетативної системи; high frequency — HF (мс^2) — потужність у діапазоні високих частот (0,15–0,4 Гц), що відображає активність парасимпатичної вегетативної системи; LF/HF — співвідношення низько- і високочастотного компонентів спектра, тобто співвідношення тонусів симпатичної і парасимпатичної нервової системи (норма — 1,52 ум. од.).

Співвідношення LF/HF понад 0,5, але менше ніж 1,5 вважали нормотонією; від 0,2 до 0,5 — парасимпатикотонією; понад 1,5 і до 2,5 — симпатикотонією; нижче як 0,2 — гіперпарасимпатикотонією, а понад 2,5 — гіперсимпатикотонією. Визначали такі часові показники: SDNN (мс) — середнє значення стандартних відхилень послідовних R-R інтервалів за 5-хвилинні періоди доби (нормальні значення за 5-хвилинний період (59,8±5,3) мс); rMSSD (мс) — стандартне відхилення різниці послідовних інтервалів R-R (нормальні значення за 5-хвилинний період (42,4±6,1) мс).

Статистичну обробку матеріалів дослідження проводили з використанням методів біостатистики в пакетах програми STATISTICA 10.0 (Statsoft Inc., США).

Результати та обговорення

Аналіз показників ВСР в обстежуваних хворих залежно від кількості перенесених ІМ в анамнезі представлено в табл. 1. Із представлених у табл. 1 даних видно, що на момент госпіталізації має місце зниження вегетативного тону з переважаанням тону симпатичної нервової системи. Отримані дані можна пояснити виснаженням механізмів вегетативної регуляції ритму серця та симпатичною «енервацією» серця.

Так, показник SDNN при нормі (73,48±3,28 мс в обстежуваних хворих основної групи становив (59,62±2,19) мс ($p<0,001$) при одному перенесеному ІМ, при двох ІМ — (50,51±2,39) мс ($p<0,001$) і (54,45±2,76) мс ($p<0,001$). У хворих контрольної групи показник SDNN становив (63,5±6,4) мс ($p<0,01$).

Співвідношення LF/HF при нормальному значенні (1,65±0,2) ум. од. у хворих основної групи при повторному ІМ становив (2,45±0,19) ум. од. ($p<0,001$), а при третинному — (3,25±0,25) ум. од. ($p<0,001$). У хворих контрольної групи співвідношення LF/HF становило (1,48±0,08) ум. од. ($p<0,05$).

При вивченні залежності ВСР від стадії ХСН (табл. 2) з'ясувалося, що SDNN утримується однаково при ХСН II і III стадії. Показник LF/HF залишався у хворих обох стадій ХСН підвищеним, що свідчить про перевагу симпатичних впливів на серце.

У табл. 3. наведено дані про ВСР, залежно від тривалості ХСН. Із табл. 3 видно, що значення SDNN суттєво не змінювалося і було нижчим. Показник LF/HF був стабільно підвищеним при тривалості ХСН >6 років (2,89±0,18) ум. од. в основній групі ($p<0,001$) проти (1,65±0,2) ум. од. у здорових осіб.

При систолічній і діастолічній дисфункції зміни основних показників ВСР були однозначними: SDNN зниженими, а LF/HF підвищеними. Типи діастолічної дисфункції суттєво не впливали на ВСР.

У літературі не вдалося віднайти даних про відмінності ВСР у хворих із ХСН після ІМ залежно від кількості ІМ в анамнезі, тривалості і стадії ХСН. Показники ВСР під впливом БТ у хворих із повторними ІМ і супутньою ХСН

Таблиця 1

Характеристика показників варіабельності серцевого ритму в обстежуваних хворих залежно від кількості перенесених інфарктів міокарда

Показник	Здорові особи/норма (n=15)	Контрольна група (n=15)	Основна група (n=160)		
			один ІМ (n=126)	два ІМ (n=29)	три ІМ (n=5)
SDNN, мс	73,48±3,28	63,5±6,4	59,62±2,19	50,51±2,39	54,45±2,76
Δ%; p ₁	-	-13,58; <0,01;	-18,86; <0,001	-31,26; <0,001	-25,89; <0,001
Δ%; p ₂	-	-	-6,1; >0,1	-20,5; >0,1	-14,3; >0,1
rMSSD, мс	27,8±1,2	44,7±3,5	40,46±2,49	41,47±2,42	39,02±2,64
Δ%; p ₁	-	+60,79; <0,01	+45,54; <0,05	+49,17; <0,05	+40,36; <0,05
Δ%; p ₂	-	-	-9,5; >0,05	-7,2; >0,05	-12,7; >0,05
LF, мс ²	992,6±100,1	417,3±55,34	1530,53±141,03	1728,03±164,1	1655,84±176,2
Δ%; p ₁	-	-57,96; <0,001;	+54,19; <0,001	+74,09; <0,001	+66,82; <0,01
Δ%; p ₂	-	-	+266,8; <0,001	+214,1; <0,001	+296,8; <0,001
HF, мс ²	600,02±65,02	280,9±11,0	685,86±49,75	669,83±35,66	501,67±23,12
Δ%; p ₁	-	-53,18; <0,001	+14,31; <0,001	+11,63; <0,001	-16,39; <0,001
Δ%; p ₂	-	-	+144,2; <0,001	+138,5; <0,001	+78,6; <0,001
LF/ HF, ум. од.	1,65±0,2	1,48±0,08	2,45±0,19	2,79±0,21	3,25±0,25
Δ%; p ₁	-	-10,30; <0,05	+48,49; <0,001	+69,09; <0,001	+96,97; <0,001
Δ%; p ₂	-	-	+65,5; <0,001	+88,5; <0,001	+119,6; <0,001

Примітки: Δ — приріст (+) або зменшення (-) показника у відсотках; p₁ — вірогідність різниці порівняно зі здоровими особами/нормою; p₂ — вірогідність різниці порівняно з контрольною групою.

Таблиця 2

Характеристика показників варіабельності серцевого ритму в обстежуваних хворих залежно від стадії ХСН

Показник	Здорові особи/норма (n=15)	Контрольна група (n=15)		Основна група (n=160)	
		ХСН II стадії (n=10)	ХСН III стадії (n=5)	ХСН II стадії (n=90)	ХСН III стадії (n=70)
SDNN, мс	73,48±3,28	55,83±3,28	47,35±4,24	58,94±1,66	59,86±2,50
Δ%; p ₁	-	-24,05; <0,001	-35,56; <0,001	-19,79; <0,001	-18,54; <0,001
Δ%; p ₂	-	-	-	+5,6; >0,01	-
Δ%; p ₃	-	-	-	-	+26,4; <0,01
rMSSD, мс	27,8±1,2	50,57±4,24	30,04±7,43	39,47±1,81	37,25±1,89
Δ%; p ₁	-	+81,91; <0,001	+8,06; <0,001	+41,98; <0,001	+33,99; <0,001
Δ%; p ₂	-	-	-	-21,9; <0,001	-
Δ%; p ₃	-	-	-	-	+24,0; >0,01
LF, мс ²	992,6±100,1	604,04±123,42	690,54±116,73	1849,23±103,54	2554,93±158,68
Δ%; p ₁	-	-39,15; <0,001	-30,43; <0,001	+98,14; <0,001	+157,4; <0,001
Δ%; p ₂	-	-	-	+206,1; <0,001	-
Δ%; p ₃	-	-	-	-	+270,0; <0,001
HF, мс ²	600,02±65,02	575,91±37,04	310,56±86,38	678,34±24,78	661,63±27,11
Δ%; p ₁	-	-4,02; <0,001	-48,24; <0,001	+13,05; <0,001	+10,27; <0,001
Δ%; p ₂	-	-	-	+17,8; <0,001	-
Δ%; p ₃	-	-	-	-	+113,0; <0,001
LF/ HF, ум. од.	1,65±0,2	1,88±0,32	2,10±0,48	2,88±0,12	3,94±0,18
Δ%; p ₁	-	+13,94; <0,05	+27,27; <0,05	+74,55; <0,001	+138,79; <0,001
Δ%; p ₂	-	-	-	+53,20; <0,01	-
Δ%; p ₃	-	-	-	-	+87,6; <0,01

Примітки: Δ — приріст (+) або зменшення (-) показника у відсотках; p₁ — вірогідність різниці порівняно зі здоровими особами/нормою; p₂ — вірогідність різниці порівняно з ХСН II стадії основної та контрольної групи; p₃ — вірогідність різниці порівняно з ХСН III стадії основної та контрольної групи.

Таблиця 3

Характеристика показників варіабельності серцевого ритму в обстежуваних хворих залежно від тривалості хронічної серцевої недостатності

Показник	Здорові особи/норма (n=15)	Контрольна група (n=15)		Основна група (n=160)		
		1-3 роки (n=12)	4-6 років (n=3)	1-3 роки (n=42)	4-6 років (n=51)	більше ніж 6 років (n=67)
SDNN, мс	73,48±3,28	62,37±2,57	56,67±3,71	62,91±2,3	56,28±2,25	61,32±2,36
Δ%; p ₁	-	-15,12; <0,001	-22,88; <0,001	-23,41; <0,001	-23,41; <0,001	-16,55; <0,001
Δ%; p ₂	-	-	-	+0,9; >0,05	-	-
Δ%; p ₃	-	-	-	-	- 0,9; >0,1	-
rMSSD, мс	27,8±1,2	39,35±3,81	50,02±5,65	42,5±2,74	40,69±2,53	38,26±1,85
Δ%; p ₁	-	+41,55; <0,001	+79,93; <0,001	+52,88; <0,001	+63,67; <0,001	+37,63; <0,001
Δ%; p ₂	-	-	-	+8,0; >0,05	-	-
Δ%; p ₃	-	-	-	-	+18,7; >0,01	-
LF, мс ²	992,6±100,1	995,88±39,86	1102,83±93,58	1586,39±161,51	1459,13±131,76	1667,59±140,83
Δ%; p ₁	-	+0,33; <0,001	+11,11; <0,001	+59,82; <0,001	+47,00; <0,001	+68,00; <0,001
Δ%; p ₂	-	-	-	+59,3<0,001	-	-
Δ%; p ₃	-	-	-	-	+ 32,3; <0,001	-
HF, мс ²	600,02±65,02	531,5±51,89	614,42±70,73	727,81±54,89	611,42±37,52	623,8±32,93
Δ%; p ₁	-	-11,42; <0,001	+2,39; <0,001	+21,29; <0,001	+1,89; <0,001	+3,96; <0,001
Δ%; p ₂	-	-	-	+36,9; <0,01	-	-
Δ%; p ₃	-	-	-	-	-0,49; >0,05	-
LF/HF, ум. од.	1,65±0,2	2,01±0,16	2,06±0,25	2,38±0,12	2,55±0,19	2,89±0,18
Δ%; p ₁	-	+21,82; <0,05	+24,85; <0,05	+44,24; <0,001	+54,55; <0,001	+75,15; <0,001
Δ%; p ₂	-	-	-	+18,4; >0,05	-	-
Δ%; p ₃	-	-	-	-	+23,8; >0,05	-
Δ%; p ₃	-	-	-	-	+23,8; >0,05	-

Примітки: Δ — приріст (+) або зменшення (-) показника у відсотках; p₁ — вірогідність різниці порівняно зі здоровими особами/нормою; p₂ — вірогідність різниці порівняно з тривалістю ХСН від 1 до 3 років основної та контрольної групи; p₃ — вірогідність різниці порівняно з тривалістю ХСН від 4 до 6 років основної та контрольної групи.

суттєво не змінилися. Показник SDNN у момент госпіталізації становив (48,23±5,10) мс, через 28 діб — (49,13±4,1) мс (p>0,1), а співвідношення LF/HF із (2,8±0,32) ум. од. знизилася до (2,3±0,14) ум. од. (p>0,1), тобто показники суттєво не змінилися і характеризувалися як симпатикотонія.

Показники ВСР під впливом базової терапії в поєднанні з ізосорбідом мононітратом суттєво не змінилися, утримувався знижений вегетативний тонус із тенденцією до переваги симпатичних впливів. Про це свідчить показник LF/HF, який у момент госпіталізації становив (2,4±0,69) ум. од., через 28 діб — (1,8±0,49) ум. од. (-20,83%; p>0,1).

Динаміка основних показників ВСР у хворих із ХСН при повторних ІМ під впливом базової терапії в поєднанні з корвітином/кверцетином показала, що під впливом запропонованого

лікування підвищується загальний вегетативний тонус, зменшується симпатичний вплив нервової системи на серце. LF/HF під впливом запропонованого лікування знизилася на 16,16% (p>0,05) — із (1,98±0,64) ум. од. до (1,66±0,41) ум. од., а SDNN — із (53,0±4,4) мс до (60,4±14,4) мс через 28 діб лікування (+13,96; p>0,05).

Позитивно впливає лікування за схемою базова терапія в поєднанні з мононітросидом і корвітином/кверцетином й на ВСР. Показник загального вегетативного тону має тенденцію до підвищення іSDNN із (59,5±12,3) мс до (82,4±14,4) мс через 28 діб (p>0,1), а співвідношення LF/HF, навпаки, знижувалося — з (2,79±0,21) ум. од. до (1,75±0,17) ум. од. (p<0,01), що вказує на нормалізуючий вплив даного лікування на нейровегетативну регуляцію діяльності серця.

Висновки

Отже, слід зазначити, що добове моніторування ЕКГ є доступним неінвазивним методом динамічного спостереження стану пацієнтів з ІХС, особливо після повторних ІМ із супутньою серцевою недостатністю, методом прогнозування виникнення ускладнень у таких хворих та оцінки ефективності антиішемічної терапії.

Зокрема, динаміка показників ВСР, що визначалися в пацієнтів із повторними ІМ, вказувала на більш виражену перевагу симпатичного

тону і пригнічення вагусної активності, незалежно від їх кількості, стадії, а також тривалості ХСН та типу дисфункції ЛШ, які були звичним патогенетичним ланцюгом ускладнень після перенесеного ІМ. Такий виражений дисбаланс симпатичного та вагусного тону пояснювався більш значною площею некрозу в пацієнтів із повторними ІМ та більш глибокими патологічними нейрогуморальними процесами.

Також було відмічено, що всі методи лікування приводили до достовірного покращення загальної ВСР, про що свідчить тенденція до зниження LF/HF.

Список використаної літератури

1. Abildstrom SZ, Jensen BT, Agner E et al. BEAT Study Group. Heart rate versus heart rate variability in risk prediction after myocardial infarction. *J. Cardiovasc. Electrophysiology*. 2003;14:168-173.
2. Агеев ФТ, Арутюнов ГП, Глезер МГ. Національні рекомендації ВНТК та ТССН з діагностики та лікування ХСН (третій перегляд). *Серцева недостатність*. 2010;11(1):52-78.
3. Воронков ЛГ, Луцак ОО, Бабич ПМ. Предиктори якості життя у хворих із хронічною серцевою недостатністю. *Український медичний часопис*. 2011;3(83):24-28.
4. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2021;42(36):3599-3726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>
5. Индика С, Ягенський А, Духневич Л. Варіабельність серцевого ритму у хворих після інфаркту міокарда на амбулаторному етапі реабілітації. *Молода спортивна наука України*. 2011;3(2):36-142.
6. Кияк ЮГ, Барнетт ОЮ. Ремодельювання, гібернація і апоптоз кардіоміоцитів при артеріальній гіпертензії та інфаркті як предиктор серцевої недостатності. *Ліки України*. 2011;2(6):27-34.
7. Boskovic A, Belada N, Knezevic B. Prognostic value of heart rate variability in post-infarction patients. *Vojnosanit. Pregl*. 2014;71:925-930.
8. Brinza C, Floria M, Covic A, Burlacu A. Measuring Heart Rate Variability in Patients Admitted with ST-Elevation Myocardial Infarction for the Prediction of Subsequent Cardiovascular Events: A Systematic Review. *Medicina*. 2021;57:1021. <https://doi.org/10.3390/medicina57101021>
9. Chakrovorty S, Khan M, Kundu S, Barua S, Dutta B, Uddin M, Islam AKMM, Ullah M, Majumder A. Correlation of heart rate variability and 24-hour mean heart rate with TIMI risk score in acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Cardiovasc. J*. 2012;4:8-12.
10. Collet JP, Thiele H, Barbato E. et al. 2020 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur. Heart J*. 2021;42:1289-1367.
11. Compostella L, Lakusic N, Compostella C, Truong LVS, Illiceto S, Bellotto F. Does heart rate variability correlate with long-term prognosis in myocardial infarction patients treated by early revascularization? *World J. Cardiol*. 2017; 9:27-38.
12. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ et al. Prognostic value of heart rate variability in patients with coronary artery disease in the current treatment era. *PLoS ONE*. 2021;16: e0254107.
13. Nowbar AN, Gitto M, Howard JP, Francis DP, Al-Lamee R. Mortality from ischemic heart disease. *Circulation Cardiovasc. Qual. Outcomes*. 2019;12: e005375.
14. Yoshida Y, Furukawa Y, Ogasawara H, Yuda E, Hayano J. Longer lying position causes lower LF/HF of heart rate variability during ambulatory monitoring. *In Proceedings of the 2016 IEEE5th Global Conference on Consumer Electronics, Kyoto, Japan, 11-14 October 2016*; pp. 1-2.
15. Лісун ЮБ, Углев ЄІ. Варіабельність серцевого ритму, використання та методи аналізу. *Pain, Anaesthesia & Intensive Care*. 2020;4(93):83-89. [https://doi.org/10.25284/2519-2078.4\(93\).2020.220693](https://doi.org/10.25284/2519-2078.4(93).2020.220693)

РОЛЬ ПОЛІМОРФІЗМУ *SOD2* У ПАЦІЄНТІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ТА СУБКЛІНІЧНИМ ГІПОТИРЕОЗОМ

А.О. Радченко, О.В. Колеснікова

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

Резюме. Артеріальна гіпертензія (АГ) та субклінічний гіпотиреоз (СГ) мають спільні фактори ризику й патогенетичні механізми, тому їх комбінований перебіг може призводити до появи або поглиблення кардіоваскулярних порушень. Порушення процесів оксидативного стресу розглядають як один із ключових механізмів розвитку обох захворювань. Супероксиддисмутаза-2 (*SOD2*) належить до найбільш важливих ферментів антиоксидантного захисту. Тому розуміння ролі поліморфних варіантів гена *SOD2* у формуванні метаболічних порушень може бути ефективним із метою профілактики ускладнень у пацієнтів з АГ та СГ.

Мета роботи — вивчити взаємозв'язок поліморфізму гена *SOD2* rs4880 з кардіометаболічними показниками та маркерами оксидативного стану і запальних процесів у пацієнтів з АГ та СГ різного кардіоваскулярного ризику.

Матеріали та методи. У дослідження було включено 127 пацієнтів із медіаною віку 48,3 [40,7;54,8] року (жінки 52,8%), з них контрольну групу становили 30 умовно здорових добровольців, групу порівняння — 45 хворих з АГ; основну групу — 52 хворих з АГ та СГ.

Результати. Серед пацієнтів з АГ та СГ спостерігалось менше носіїв генотипу СТ і більше генотипу ТТ порівняно з іншими групами. Не було виявлено відмінностей у концентрації білка загальної SOD залежно від поліморфного варіанта *SOD2*. У пацієнтів з АГ та СГ було виявлено вплив Т-алелі на рівень холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) ($p=0,032$). Пацієнтів з АГ та СГ із генотипом СТ мали достовірно ($p>0,05$) нижчий рівень ХС ЛПНЩ порівняно із СС-генотипом, нижчий рівень креатиніну проти вищого рівня діастолічного артеріального тиску та більший об'єм талії порівняно з генотипом ТТ.

Висновки. Поліморфізм rs4880 *SOD2* асоціюється з кардіометаболічними порушеннями в пацієнтів із поєднаним перебігом АГ та СГ. Імовірно, у цієї категорії пацієнтів носії генотипу ТТ формують групу ризику щодо несприятливого кардіометаболічного профілю та кардіоваскулярного прогнозу. Визначення поліморфного варіанта гена rs4880 *SOD2* може бути ефективним для профілактики серцево-судинних ускладнень у пацієнтів з АГ та СГ.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, субклінічний гіпотиреоз, поліморфізм *SOD2*, кардіоваскулярний ризик.



DOI: 10.31793/2709-7404.2021.2-3.34
УДК: 616.12-008.331.1-092:616.441-008.64

© А.О. Радченко, О.В. Колеснікова

Надійшла до редакції 25.09.2021

Адреса для листування
(Correspondence): ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», проспект Любові Малої, 2А, м. Харків, 61039, Україна.
E-mail: zdovado@ukr.net

The role of *SOD2* polymorphism in patients with hypertension and subclinical hypothyroidism

A.O. Radchenko, O.V. Kolesnikova

L.T. Mala Therapy National Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kharkiv

Abstract. Arterial hypertension (AH) and subclinical hypothyroidism (SH) have common risk factors and pathogenetic mechanisms, so their combined course may lead to the appearance or deepening of cardiovascular disorders. Alteration of oxidative stress processes is considered as one of the key mechanisms for the development of both diseases. Superoxide dismutase 2 (*SOD2*) is one of the most important enzymes of antioxidant protection. Therefore, understanding the role of polymorphic variants of the *SOD2* gene in the formation of metabolic disorders may be effective in preventing complications in patients with AH and SH.

The aim of the study was to investigate the association between the polymorphism rs4880 *SOD2* gene and cardiometabolic parameters and markers of oxidative state and inflammatory processes in patients with AH and SH of different cardiovascular risk.

Materials and methods. The study included 127 patients with a median age of 48.3 [40.7; 54.8] years (women 52.8%), of whom the control group consisted of 30 relatively healthy volunteers, the comparison group included 45 patients with hypertension; the main group consisted of 52 patients with AH and SH.

Results. There were fewer carriers of the CT genotype and more TT genotypes among patients with AH and SH compared to other groups. No differences in total SOD protein concentration were found depending on the polymorphic variant of *SOD2*. The effect of the T allele on the level of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) was revealed ($p=0.032$) in patients with AH and SH. Patients with AH and SH with the CT genotype had significantly ($p>0.05$) lower LDL-C levels compared with the CC genotype, lower creatinine, but higher diastolic blood pressure and waist circumference compared with the TT genotype.

Conclusions. The rs4880 *SOD2* polymorphism is associated with cardiometabolic disorders in patients with combined course of AH and SH. Presumably, carriers of the TT genotype in this category of patients form a risk group with regard to the unfavorable cardiometabolic profile and cardiovascular prognosis. Identification of a polymorphic variant of the rs4880 *SOD2* gene may be effective for the prevention of cardiovascular complications in patients with AH and SH.

Keywords: arterial hypertension, subclinical hypothyroidism, *SOD2* polymorphism, cardiovascular risk.

Артеріальна гіпертензія (АГ) залишається одним із найпоширеніших хронічних неінфекційних захворювань (НІЗ) як у всьому світі загалом, так і в Україні. Перебіг АГ супроводжується появою різноманітних метаболічних порушень, що часто залишаються тривалий час непоміченими та нескоригованими, і надалі сприяє розвитку ускладнень у пацієнтів з АГ [1-3]. Субклінічний гіпотиреоз (СГ) останніми роками з покращенням методів діагностики також став актуальною проблемою, поширеною в популяції. СГ також сприяє порушенню обміну речовин і збільшенню ризику виникнення нових метаболічних захворювань та погіршенню наявних кардіометаболічних порушень [4, 5].

До того ж відомо, що фактори ризику розвитку АГ та СГ є спільними, тому поєднаний перебіг у пацієнта АГ і СГ може сприяти швидшому формуванню порушень та розвитку ускладнень обох захворювань. Пошук нових методів профілактики ускладнень й ефективних інструментів прогнозування перебігу цієї коморбідної патології може значно покращити як рівень здоров'я населення, так і якість життя [6-8].

Відомо, що порушення оксидативного балансу разом із процесами запалення низьких градацій є одним з основних механізмів формування як АГ, так і СГ [9-13]. Синтез гормонів щитоподібної залози потребує АФК,

тому щитоподібна залоза особливо піддається окислювальному пошкодженню, а антиоксидантна захисна система повинна ефективно регулювати рівень АФК. Супероксиддисмутаза-2 мітохондрій (SOD2) є одним із ключових ферментів антиоксидантного захисту від АФК, перетворюючи O^{2-} у H_2O_2 [9]. SOD2 також захищає від атеросклеротичних процесів, попереджаючи ендотеліальну дисфункцію, зменшуючи апоптоз макрофагів, викликаний окисленням ліпідів, та інгібує окислення ліпопротеїнів низької щільності [11, 14]. Таким чином, SOD2 відіграє суттєву роль як у патогенезі АГ, так і СГ. Наявність поліморфного варіанта rs4880 SOD2 C47T, при якому відбувається амінокислотна заміна Ala16Val, змінює структуру ферменту, зменшуючи ефективність його надходження в мітохондріальний матрикс, і, отже, зменшує вироблення H_2O_2 . Проте наявні дані ролі поліморфізму rs4880 SOD2 у формуванні ризику розвитку серцево-судинних захворювань суперечливі: деякі автори стверджують, що алель ризику С, інші — що генотип ТТ збільшує ризик, проте є й дослідження, у яких не було виявлено жодних асоціацій [13-15]. Доступна інформація стосовно впливу поліморфізму SOD2 на формування патологічних змін при АГ досить обмежена, а при СГ і навіть маніфестному гіпотиреозі взагалі відсутня, хоча є багато даних щодо ролі rs4880 SOD2 на розвиток та перебіг злоякісних новоутворень щитоподібної залози [16]. Саме тому дослідження поліморфізму SOD2 не тільки надасть можливість виявити асоціації між поліморфними варіантами гена й кардіометаболічними порушеннями в пацієнтів з АГ та СГ, але й може стати джерелом майбутнього напрямку розвитку лікувально-профілактичних заходів.

Мета роботи: вивчити взаємозв'язок поліморфізму гена SOD2 rs4880 з кардіометаболічними показниками та маркерами оксидативного стану і запальних процесів у пацієнтів з АГ та СГ різного кардіоваскулярного ризику (КВР).

Матеріали та методи

У дослідження було включено 127 пацієнтів, медіана віку яких становила 48,3 [40,7;54,8] року; жінки становили 52,8% (n=67), які проходили амбулаторне та стаціонарне лікування в ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України» в Україні з 2019 по 2021 рік. У дослідження було включено

пацієнтів з АГ та різним ризиком розвитку ССЗ, які були розподілені на 2 групи залежно від дисфункції ЩЗ: група 1 (порівняння) — 45 хворих з ознаками аутоімунного тиреоїдиту (АІТ); група 2 (основна) — 52 хворих із СГ та ознаками АІТ. Контрольну групу становили 30 умовно здорових добровольців, реципрокних за віком і статтю. Діагноз АГ встановлювали на основі Настанови Європейського товариства з артеріальної гіпертензії/Європейського товариства кардіологів (ESC/ESH) 2018 р. з лікування АГ. Діагноз СГ верифікували згідно з рекомендаціями Європейської тиреоїдологічної асоціації (ЕТА, 2013). КВР оцінювали відповідно до шкали SCORE2 для країн із дуже високим ризиком [17].

Критеріями виключення були: наявність гострих або загострення хронічних запальних захворювань на початку дослідження; цереброваскулярні захворювання; захворювання серця (ІХС в анамнезі, інфаркт міокарда в анамнезі, коронарна ревазуляризація, хронічна серцева недостатність IIБ і III стадій); маніфестний гіпотиреоз; виражені ниркова і печінкова недостатність; онкологічні захворювання; ревматичні захворювання; алергічні, вірусні та аутоімунні захворювання; вагітність; небажання пацієнта брати участь у дослідженні.

У всіх пацієнтів було проведено об'єктивне дослідження з вимірюванням антропометричних даних. Обмін ліпідів оцінювали шляхом визначення рівнів загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ), холестерину ліпопротеїнів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ), холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) та коефіцієнта атерогенності (КА); обмін вуглеводів — за рівнями глюкози в крові, глікогемоглобіну (HbA1c), інсуліну та інсулінорезистентності (ІР), яку визначали шляхом розрахунку індексу ІР — НОМА-ІР (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance); функцію печінки — шляхом вимірювання рівнів аспартатамінотрансферази (АСТ), аланінамінотрансферази (АЛТ) та лужної фосфатази (ЛФ); ниркову функцію — за рівнями креатиніну, сечової кислоти, загального білка, альбуміну та швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ). Наведені біохімічні показники крові, окрім інсуліну, оцінювали за загальноприйнятою методикою.

Запальну активність оцінювали відповідно до рівнів фактора некрозу пухлини α (ФНП- α) та С-реактивного білка (СРБ). Сиртуїн-1 (SIRT1) вимірювали як один із маркерів процесів

старіння. Вміст у сироватці крові інсуліну, СРБ, ФНП- α , тиреотропного гормону (ТТГ), трийодтироніну вільного, тироксину вільного, АТТПО та сиртуїну-1 визначали імуноферментним методом.

Перебіг окисно-відновних процесів оцінювали, враховуючи стан прооксидантної системи за рівнями вмісту загального гідропероксиду (ЗГП), колориметричним методом у реакції з пероксидазою хрому та стан системи антиоксидантного захисту — за підрахунком загальної антиоксидантної активності (ЗАА) колориметричним методом за реакцією з персульфатом амонію, а також за оцінкою відношення ЗГП до ЗАА (ЗГП/ЗАА) та на основі вимірювання активності загальної супероксиддисмутази (Т-SOD) колориметричним методом.

Молекулярно-генетичне дослідження включало визначення поліморфізмів С47Т (rs4880) гена *SOD2*. Ампліфікацію при проведенні ПЛР-досліджень здійснювали з використанням Системи детекції продуктів ПЛР у реальному часі CFX96 Touch (BioRad Laboratories Pte. Ltd.). Для алельної дискримінації використовували програмне забезпечення CFX Manager Software.

Статистичну обробку результатів було виконано за допомогою пакета даних IBM SPSS Statistics 19. Для порівняння груп між собою було використано непараметричний критерій У Манна — Уїтні. Результати представлені у вигляді медіани, нижнього і верхнього квантилей — Me (Q1; Q3). Тест Крускала — Уолліса Н був використаний для перевірки того, чи існує суттєва різниця між незалежною групою змінних та її залежною змінною. Значущість була встановлена на р-значенні $<0,05$ у всіх випадках.

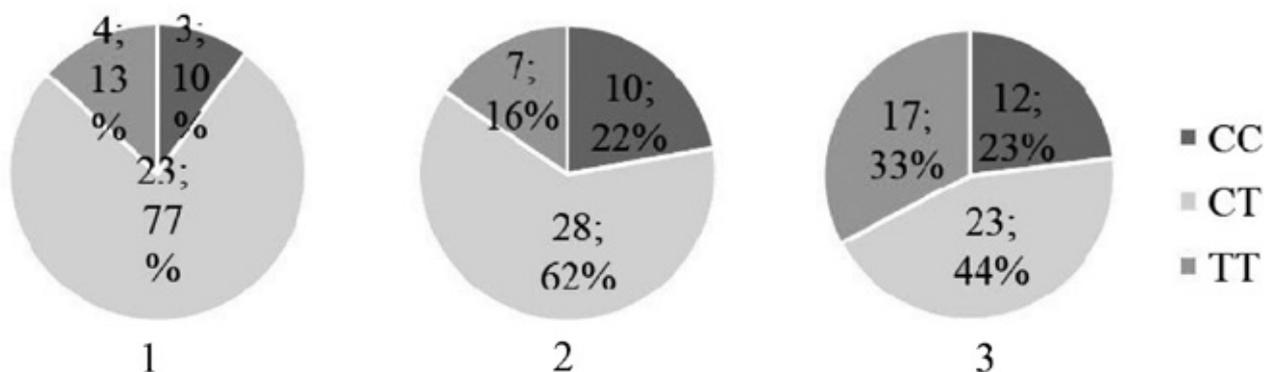
Результати та обговорення

Аналіз отриманих даних показав, що найбільш поширеним варіантом серед пацієнтів усіх груп був генотип СТ, проте його поширеність зменшувалася в пацієнтів з АГ, а також із приєднанням СГ (рис. 1). Імовірно, гомозиготи гена *SOD2* можуть бути генотипом ризику розвитку АГ та СГ. Цікаво, що в пацієнтів з АГ із приєднанням СГ значно збільшувалась частота генотипу ТТ. Тому можна припустити, що саме висока поширеність генотипу ТТ у цих пацієнтів може зумовлювати характерні зміни метаболічних показників у пацієнтів з АГ та супутнім СГ порівняно з групою пацієнтів з АГ.

У групі пацієнтів з АГ та окремо в групі пацієнтів з АГ у поєднанні із СГ ми проаналізували наявні розбіжності в рівнях кардіометаболічних параметрів і маркерів оксидативного стресу й запальних процесів залежно від поліморфного варіанта rs4880 *SOD2*. У пацієнтів з АГ без СГ не було виявлено суттєвих відмінностей у рівнях досліджуваних показників між носіями різних генотипів. При порівнянні групи пацієнтів з АГ та СГ було виявлено, що генотип СТ асоціювався з кращою функцією нирок і ліпідним профілем, проте в носіїв цього генотипу спостерігалися більший об'єм талії та вищий діастолічний тиск (табл.). Тому, враховуючи отримані результати, можна припустити, що генотип СТ може мати протективний вплив стосовно низки порушень у пацієнтів з АГ та СГ. Необхідними є подальші дослідження, які б надали додаткову інформацію щодо взаємозв'язків між кардіометаболічними показниками, антропометричними параметрами та об'єктивними даними в пацієнтів із різними

Рисунок 1

Поширеність генотипів поліморфізму rs4880 *SOD2* серед пацієнтів різних груп



Примітки: 1 — контрольна група, 2 — пацієнти з АГ, 3 — пацієнти з АГ та СГ. Дані представлено у вигляді «n; %».

Таблиця

Порівняльна характеристика пацієнтів з АГ та СГ залежно від поліморфного варіанта rs4880 *SOD2*

Показники	Поліморфний варіант <i>SOD2</i>		р-значення
	Генотип ТТ	Генотип СТ	
Креатинін, мкмоль/л	91 [81; 97]	76 [66; 86] ↓	0,039
Об'єм талії, см	92 [78; 93]	96,0 [91,9; 101,1] ↑	0,036
Діастолічний АТ	72 [68; 80]	87 [74; 92] ↑	0,017
	Генотип СС	Генотип СТ	
	ХС ЛПНЩ, ммоль/л	4,79 [3,70; 5,21]	

поліморфними варіантами *SOD2* й щодо їх ролі в перебігу в пацієнтів такої коморбідної патології.

У нашому дослідженні оцінка концентрації Т-SOD не виявила достовірної різниці в пацієнтів із різними поліморфними варіантами гена rs4880 *SOD2*. Проте було виявлено достовірні розбіжності в рівнях Т-SOD між групами пацієнтів тільки з АГ та з поєднаним перебігом АГ і СГ з однаковими генотипами (рис. 2). Отримані дані можуть свідчити про те, що поліморфний варіант *SOD2* не асоціюється зі змінами рівнів експресії білка Т-SOD у пацієнтів із поєднаним перебігом АГ та СГ, імовірно, існують інші механізми, які зумовлюють зміни експресії цього білка в пацієнтів з АГ і супутнім СГ.

Для визначення ролі поліморфізму гена *SOD2* у формуванні метаболічних порушень ми оцінили вплив алелей та різних варіантів гена *SOD2* на досліджувані параметри в пацієнтів різних груп. Було виявлено, що в пацієнтів контрольної групи генотип *SOD2* СС vs (СG+GG) (N=7,330, p=0,011) та носійство

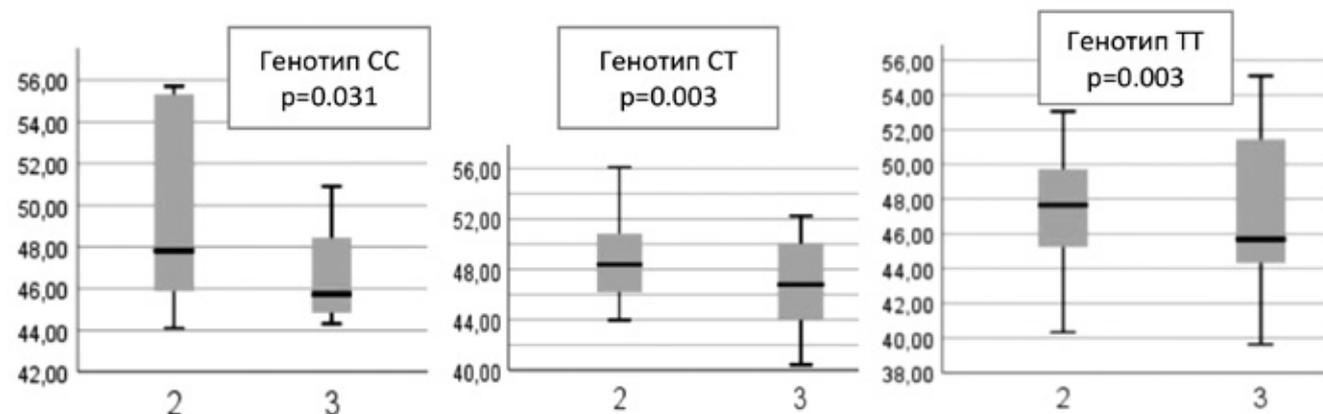
алелі С (N=7,330, p=0,011) впливали на рівень ХС ЛПДНЩ, який у цій групі був у межах норми. Генотип СС vs алель Т також впливав на рівень систолічного артеріального тиску (АТ) (N=4,500, p=0,043). У пацієнтів з АГ без СГ не було виявлено впливу поліморфізму *SOD2* на досліджувані показники, тоді як у пацієнтів із поєднаним перебігом АГ та СГ було виявлено, що алель Т впливала на рівень ХС ЛПНЩ (N=5,020, p=0,032). Можна припустити, що алеллю ризику в пацієнтів з АГ та СГ є Т-алель, адже в контрольній групі суттєву роль мала саме алель С. Окрім того, у дослідженні Kutkiene S. et al. (2017) також було показано, що генотип ТТ rs4880 *SOD2* асоціювався з ризиком розвитку метаболічного синдрому, який є поширеним серед пацієнтів з АГ та СГ [18].

Для кращого розуміння асоціацій між різними варіантами гена *SOD2* та ризиком розвитку серцево-судинних ускладнень ми дослідили розподіл пацієнтів з АГ і коморбідною патологією АГ та СГ за рівнем КВР залежно від генотипу *SOD2* (рис. 3). Отримані результати дозволяють припустити, що в пацієнтів з АГ і СГ із генотипом ТТ частіше порівняно з іншими генотипами буде виявлятися дуже високий КВР та рідше низький КВР.

Отримані дані свідчать про те, що оцінка генотипу *SOD2* може сприяти своєчасним профілактичним втручанням задля поліпшення ліпідного профілю та зменшення ризику розвитку серцево-судинних ускладнень у пацієнтів із поєднаним перебігом АГ і СГ. Проте все ще залишаються обмеженими дані щодо визначення алелей та генотипів ризику поліморфного варіанта гена rs4880 *SOD2*, що потребує подальших спостережень.

Рисунок 2

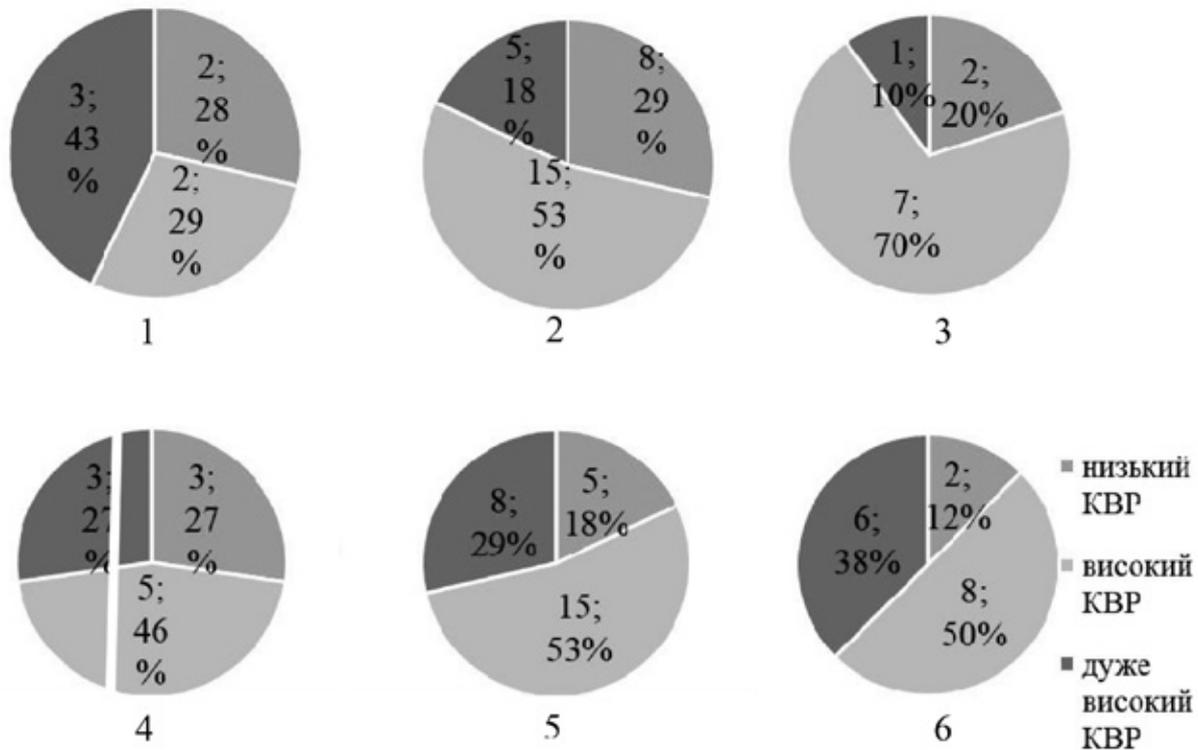
Рівень білка Т-SOD у пацієнтів з АГ порівняно з пацієнтами з АГ та СГ із різними генотипами



Примітки: 2 — пацієнти з АГ, 3 — пацієнти з АГ та СГ.

Рисунок 3

Рівень КВР за шкалою SCORE2 у пацієнтів з АГ та пацієнтів із поєднаним перебігом АГ і СГ залежно від поліморфного варіанта *SOD2*



Примітки: 1 — пацієнти з АГ із генотипом СС, 2 — пацієнти з АГ із генотипом СТ, 3 — пацієнти з АГ із генотипом ТТ, 4 — пацієнти з АГ та СГ із генотипом СС, 5 — пацієнти з АГ та СГ із генотипом СТ, 6 — пацієнти з АГ та СГ із генотипом ТТ. Дані представлено у вигляді «n; %».

Висновки

1. Поліморфізм rs4880 *SOD2* асоціюється з кардіометаболічними порушеннями в пацієнтів із поєднаним перебігом АГ та СГ.
2. Імовірно, у пацієнтів з АГ у поєднанні із СГ носії генотипу ТТ гена rs4880 *SOD2*

формують групу ризику щодо несприятливого кардіометаболічного профілю та кардіоваскулярного прогнозу.

3. Визначення поліморфного варіанта гена *SOD2* може бути ефективним для профілактики серцево-судинних ускладнень у пацієнтів з АГ та СГ.

Список використаної літератури

1. Zhou B, Carrillo-Larco RM, Danaei G, Riley LM, Paciorek CJ, Stevens GA, Gregg EW, Bennett JE, Solomon B, Singleton RK, Sophia MK. Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *The Lancet*. 2021 Sep 11;398(10304):957-80. Doi: 10.1016/S0140-6736(21)01330-1
2. Дячук ДД, Мороз ГЗ, Гідзінська ІМ, Ласиця ТС. Поширеність факторів ризику серцево-судинних захворювань в Україні: сучасний погляд на проблему. *Український кардіологічний журнал*. 2018(1):91-101. http://nbuv.gov.ua/UJRN/Ukzh_2018_1_12
3. Mills KT, Stefanescu A, He J. The global epidemiology of hypertension. *Nature Reviews Nephrology*. 2020 Apr;16(4):223-37. Doi: 10.1038/s41581-019-0244-2
4. Yoo WS, Chung HK. Subclinical Hypothyroidism: Prevalence, Health Impact, and Treatment Landscape. *Journal of Korean Endocrine Society*. 2021 Jun 18;36(3):500-513. Doi: 10.3803/EnM.2021.1066
5. Danicic JM, Inder WJ, Kotowicz MA. The impact of subclinical hypothyroidism on health-related quality of life: a narrative review. *Internal Medicine Journal*. 2021 Jun 17; 51(9):1380-87. Doi: 10.1111/imj.15431
6. Wang X, Wang H, Yan L, Yang L, Xue Y, Yang J, Yao Y, Tang X, Tong N, Wang G, Zhang J. The Positive Association between Subclinical Hypothyroidism and Newly-Diagnosed Hypertension Is More Explicit in Female Individuals Younger than 65. *Endocrinology and Metabolism*. 2021 Aug;36(4):778. Doi: 10.3803/EnM.2021.1101
7. Radchenko AO, Kolesnikova OV. Factors affecting blood pressure in patients with arterial hypertension and subclinical hypothyroidism. *Arterial Hypertension*. 2021 Aug 19;25(3):127-134. Doi: 10.5603/AH.a2021.0022

8. Dey A, Kanneganti V, Das D. A study of the cardiac risk factors emerging out of subclinical hypothyroidism. *Journal of family medicine and primary care*. 2019 Jul;8(7):2439. Doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_348_19
9. Kochman J, Jakubczyk K, Bargiel P, Janda-Milczarek K. The Influence of Oxidative Stress on Thyroid Diseases. *Antioxidants*. 2021 Sep;10(9):1442. Doi: 10.3390/antiox10091442
10. Rovcanin B. Influence of Genetic Factor on Oxidative Stress Mediated Heart Damage. In *Oxidative Stress in Heart Diseases 2019* (pp. 235-251). Springer, Singapore. Doi: 10.1007/978-981-13-8273-4_11
11. Tsai YT, Yeh HY, Chao CT, Chiang CK. Superoxide Dismutase 2 (SOD2) in Vascular Calcification: A Focus on Vascular Smooth Muscle Cells, Calcification Pathogenesis, and Therapeutic Strategies. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2021 Feb 24;2021. Doi: 10.1155/2021/6675548
12. Sabatino L, Ndreu R, Vassalle C. Oxidative stress and heart disease: the thyroid hormone mediation. *Vessel Plus*. 2021 Jan 15;5. Doi: 10.20517/2574-1209.2020.62
13. Katkam SK, Indumathi B, Naushad SM, Kutala VK. Impact of genetic and epigenetic factors on the oxidative stress in cardiovascular disease. *Modulation of Oxidative Stress in Heart Disease*. 2019:107-28. Doi: 10.1007/978-981-13-8946-7_5
14. Yari A, Saleh-Gohari N, Mirzaee M, Hashemi F, Saeidi K. A Study of Associations Between rs9349379 (PHACTR1), rs2891168 (CDKN2B-AS), rs11838776 (COL4A2) and rs4880 (SOD2) Polymorphic Variants and Coronary Artery Disease in Iranian Population. *Biochemical Genetics*. 2021 Jun 9:1-21. Doi: 10.1007/s10528-021-10089-0
15. Racis M, Stanisławska-Sachadyn A, Sobiczewski W, Wirtwein M, Krzemiński M, Krawczyńska N, Limon J, Rynkiewicz A, Gruchała M. Association of Genes Related to Oxidative Stress with the Extent of Coronary Atherosclerosis. *Life*. 2020 Sep;10(9):210. Doi: 10.3390/life10090210
16. Salimi S, Harati-Sadegh M, Eskandari M, Heidari Z. The effects of the genetic polymorphisms of antioxidant enzymes on susceptibility to papillary thyroid carcinoma. *IUBMB life*. 2020 May;72(5):1045-53. Doi: 10.1002/iub.2246
17. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *European heart journal*. 2021;42(25):2439-2454. Doi: 10.1093/eurheartj/ehab309
18. Kutkiene S, Petrulioniene Z, Laucevicius A, Gargalskaite U, Staigyte J, Saulyte A, Rinkuniene E, Dzenkeviciute V. Trends of cardiovascular risk factors among groups with different high density lipoprotein cholesterol and triglycerides serum concentrations. *Atherosclerosis*. 2017 Aug 1;263: e80-1. Doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.06.262

РОЛЬ РЕЗИСТИНУ В ПЕРЕБІГУ АЛКОГОЛЬНОГО ЦИРОЗУ ПЕЧІНКИ В ПОЄДНАННІ З ОЖИРІННЯМ

Н.Р. Матковська, Н.Г. Вірстюк, І.О. Костицька
Івано-Франківський національний медичний університет

Мета дослідження: дослідити зміни рівня резистину та його взаємозв'язок із рівнем ендогенної інтоксикації та імунозапальним синдромом у хворих на алкогольний цироз печінки (АЦП) у поєднанні з ожирінням. **Матеріали та методи.** Обстежено 380 пацієнтів із діагностованим АЦП, серед яких було 230 хворих на АЦП у поєднанні з ожирінням (I група класів А, В і С за Чайльдом – Туркотт – П'ю) та 150 хворих на АЦП без ожиріння (II група класів А, В і С за Чайльда – Туркотт – П'ю). Рівень резистину в крові визначали імуноферментним методом. Ступінь ендогенної інтоксикації визначали за лейкоцитарним індексом інтоксикації (ЛІІ) та тестом сорбційної здатності еритроцитів (СЗЕ). Рівень запального процесу оцінювали за вмістом фактора некрозу пухлин альфа (ФНП- α).

Результати та обговорення. У крові хворих на АЦП з ожирінням виявлено збільшення вмісту резистину та ФНП- α з наростанням декомпенсації, що супроводжувалося виразнішими проявами ендогенної інтоксикації зі зростанням рівня ЛІІ і показника СЗЕ. Кореляційний аналіз між рівнем резистину і показниками шкали Чайльда – Туркотт – П'ю та індексом MELD показав глибший зв'язок в осіб I групи з наростанням декомпенсації. Зокрема, між рівнем резистину та індексом Чайльда – Туркотт – П'ю показник кореляції становив $r=+0,52$, $r=+0,79$, $r=+0,84$, а резистину і MELD — $r=+0,56$, $r=+0,72$, $r=+0,78$ для класів А, В, С відповідно. У хворих на АЦП у поєднанні з ожирінням за класів А, В і С встановлено прямі кореляційні зв'язки між рівнем резистину та ФНП- α ($r_1=+0,62$, $r_2=+0,74$, $r_3=+0,83$), СЗЕ ($r_1=+0,59$, $r_2=+0,73$, $r_3=+0,78$) і ЛІІ ($r_1=+0,63$, $r_2=+0,70$, $r_3=+0,76$). **Висновки.** За наявності супутнього ожиріння у хворих на АЦП констатовано вищий рівень резистину в крові, ступінь ендогенної інтоксикації та системного запального процесу, які наростали зі збільшенням класу Чайльда – Туркотт – П'ю. У хворих на АЦП з ожирінням виявлено прямий кореляційний зв'язок між індексами важкості Чайльда – Туркотт – П'ю і MELD та рівнем резистину, а також між рівнем резистину і показниками СЗЕ, ЛІІ та ФНП- α .

Ключові слова: алкогольна хвороба печінки, цироз печінки, резистин, ендогенна інтоксикація, запалення.



DOI: 10.31793/2709-7404.2021.2-3.41

© Н.Р. Матковська, Н.Г. Вірстюк,
І.О. Костицька

Надійшла до редакції 17.09.2021

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 resistin in the course of alcoholic liver cirrhosis in combination with obesity

N.R. Matkovska, N.H. Virstiuk, I.O. Kostitska
Ivano-Frankivsk national medical university

Purpose: to investigate changes in resistin and its relationship with endogenous intoxication and immunoinflammatory syndrome in patients with alcoholic liver cirrhosis (ALC) in combination with obesity. **Materials and methods.** The 380 patients with diagnosed ALC were examined, among which there were 230 patients with ALC in combination with obesity (I group of classes A, B and C according to Child — Turcott — Pugh) and 150 patients with ALC without obesity (II group of classes A, B and C after Child — Turcott — Pugh). The level of resistin in the blood was determined by enzyme immunoassay. The degree of endogenous intoxication was determined by the leukocyte intoxication index (LII) and the sorption capacity of erythrocytes (SCE). The level of the inflammatory process was assessed by the content of tumor necrosis factor alpha (TNF- α). **Results and discussion.** The increase of resistin and TNF- α content were revealed in the blood of ALC patients with obesity with increasing decompensation, which was accompanied by more pronounced manifestations of endogenous intoxication with increasing levels of LII and SCE. Correlation analysis between resistin levels and Child — Turcott — Pugh scores and the MELD index showed a deeper correlation in group I with increasing decompensation. In particular, between the level of resistin and the Child — Turcott — Pugh index the correlation index was $r=+0.52$, $r=+0.79$, $r=+0.84$ and between the level of resistin and MELD was $r=+0.56$, $r=+0.72$, $r=+0.78$ for classes A, B, C respectively. In patients with ALC in combination with obesity in classes A, B and C the direct correlations have been established between the level of resistin and TNF- α ($r_1=+0.62$, $r_2=+0.74$, $r_3=+0.83$), SCE ($r_1=+0.59$, $r_2=+0.73$, $r_3=+0.78$) and LII ($r_1=+0.63$, $r_2=+0.70$, $r_3=+0.76$). **Conclusions.** The higher level of resistin in the blood, the higher degree of endogenous intoxication and systemic inflammation, which increased with increasing Child-Turcott-Pugh class were ascertained in the presence of concomitant obesity in patients with ALC. There is a direct correlation between Child — Turcott — Pugh and MELD indices and resistin levels, as well as between resistin levels and SCE, LII and TNF- α levels in ALC patients in combination with obesity.

Keywords: alcoholic liver disease, liver cirrhosis, resistin, endogenous intoxication, inflammation.

Вступ

Алкогольна хвороба печінки (АХП) визнана найпоширенішою причиною цирозу у світі й на сьогодні є однією з десяти найпоширеніших причин смерті. При поєднанні АХП з іншими патологічними станами часто її перебіг погіршується і пришвидшуються темпи прогресування [1-4].

Ожиріння як метаболічний фактор ризику суттєво вплинуло на зростання захворюваності та поширеності багатьох захворювань [5-7]. Поєднання надмірного вживання алкоголю та ожиріння / надмірна маса синергічно впливає на ураження печінки [8, 9]. Ожиріння, й особливо надлишкове центральне ожиріння, є фактором ризику неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) [10, 11]. На кожну

одиницю підвищення індексу маси тіла ймовірність формування НАЖХП зростає на 13-38%, а на 1 см збільшення об'єму талії — на 3-10%. Надлишкова маса тіла є супутнім чинником наростання важкості хвороби печінки будь-якої етіології [12, 13].

Печінка тісно взаємодіє з жировою тканиною, яка є не лише енергетичним, але й потужним ендокринним органом, який експресує та продукує велику кількість біологічно активних поліпептидів — адипокінів. Вони діють як на місцевому (автокринному та паракринному), так і на системному (ендокринному) рівні. Одними із цитокінів, що пов'язані із ендокринною функцією, є туморнекротизуючий фактор-альфа (TNF- α) та резистин, які беруть участь в імунзапальних процесах, розвитку стеатозу печінки та стеатогепатиту [14].

Недостатньо вивченим залишається вплив ожиріння на наростання важкості АХП з урахуванням порушення таких ланок, як метаболічні розлади, запальні зміни з наростанням ендогенної інтоксикації, та їх взаємозв'язок.

Мета дослідження: дослідити зміни рівня резистину та його взаємозв'язок із рівнем ендогенної інтоксикації й імунозапальним синдромом у хворих на алкогольний цироз печінки (АЦП) у поєднанні з ожирінням.

Матеріали та методи

У дослідженні взяли участь 380 пацієнтів із діагностованим цирозом печінки (ЦП), що перебували на стаціонарному лікуванні в гастроентерологічному відділенні Івано-Франківської обласної клінічної лікарні. Серед обстежених було 230 хворих на АЦП у поєднанні з ожирінням (I група класів А, В і С за Чайльда – Туркотт – П'ю — 84, 79 і 67 осіб відповідно) та 150 хворих на АЦП без ожиріння (II група класів А, В і С за Чайльдом – Туркотт – П'ю — 50, 53, і 47 осіб відповідно). Контрольну групу становили 20 здорових осіб.

Діагноз верифікували за допомогою загальноклінічних та інструментальних методів обстеження відповідно до наказу МОЗ України № 826 від 06.11.2014, адаптованої клінічної настанови «Неалкогольна жирова хвороба печінки» (2014), адаптованої клінічної настанови «Алкогільна хвороба печінки» (2014), адаптованої клінічної настанови «Цироз печінки» (2017) (Державний експертний центр МОЗ України, Українська гастроентерологічна асоціація, Київ), рекомендацій Європейської асоціації з вивчення печінки, діабету та ожиріння (EASL-EASD-EASO, 2016).

Критеріями виключення були цироз печінки вірусного, токсичного, автоімунного генезу, метаболічні захворювання печінки, онкологічні захворювання, відсутність індивідуальної згоди пацієнта на проведення дослідження. Усіх пацієнтів співставлено за віком і статтю. Дослідження проводилося відповідно до етичних принципів проведення наукових досліджень, принципів Гельсінської декларації.

Ступінь ендогенної інтоксикації визначали за лейкоцитарним індексом інтоксикації (вираховували за формулою Каль-Каліфа: $ЛІІ = [(4МЦ + 3Ю + 2П + С) \times (Пл + 1)] / [(Лімф + Мон) \times (Е + 1)]$), де МЦ — мієлоцити; Ю — юні; П — паличкоядерні; С — сегментоядерні; Пл — плазматичні клітини; Лімф — лімфоцити; Мон — моноцити; Е — еозинофіли; Б — базофіли) та тестом

сорбційної здатності еритроцитів (СЗЕ). В основі тесту СЗЕ лежить здатність червоних кров'яних тілець (як універсального абсорбента) сорбувати вітальний барвник (0,025% розчин метиленової синьки), що визначається на фотоколориметрі та відповідає ступеню ендогенної інтоксикації. У групі контролю СЗЕ становила $(27,3 \pm 1,56)\%$. Рівень запального процесу оцінювали за вмістом ФНП- α в крові, який визначали методом імуноферментного аналізу з використанням набору Human TNF-alpha High Sensitivity ELISA (Biovendor, Чехія). Рівень резистину визначали імуноферментним методом із використанням набору Resistin Human ELISA (Biovendor, Чехія). У групі контролю рівні ФНП- α та резистину становили $(17,38 \pm 1,15)$ пг/мл і $(3,72 \pm 0,26)$ нг/мл.

Оцінку тяжкості ЦП проводили за допомогою шкали Чайльда – Туркотт – П'ю та індексу MELD (Mayo Endstage Liver Disease, 2001). До контрольної групи увійшло 20 практично здорових осіб.

Статистичну обробку отриманих результатів здійснювали за допомогою пакета програмного забезпечення Statistica v. 12.0, StatSoft (trial, США) і Microsoft Excel. Перевірка гіпотези нормальності розподілу серед досліджуваних кількісних ознак проводилася тестом Шапіро — Вілка. Оскільки дані відповідають нормальному типу розподілу ($p > 0,05$), то мірою центральної тенденції обрано інтервал ($M \pm m$). Для перевірки нульової гіпотези визначення достовірності різниці між групами порівняння використано параметричний t-тест Стьюдента.

Для аналізу залежностей використовували метод кореляційного аналізу з визначенням коефіцієнта рангової кореляції Спірмена. Статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$.

Результати та обговорення

За результатами проведеного дослідження встановлено, що у хворих I групи класу А рівень резистину становив $(10,72 \pm 0,82)$ нг/мл і у 2,88 раза перевищував показник у групі здорових осіб; класу В — $(13,74 \pm 0,94)$ нг/мл, що в 1,28 і 3,69 раза вище, ніж у групі хворих класу А та в групі здорових осіб відповідно; класу С — $(15,96 \pm 1,36)$ нг/мл і в 1,49, 1,16 та 4,29 раза вище, ніж у хворих класів А і В та в групі здорових осіб відповідно (табл. 1). У хворих II групи класу А рівень резистину становив $(4,23 \pm 0,83)$ нг/мл і в 1,14 раза перевищував показник у групі здорових осіб; класу В — $(6,73 \pm 0,21)$ нг/мл, що в 1,59 і 1,81 раза

Таблиця 1

Характеристика рівнів резистину та індексів Чайльда – Туркотт – П'ю і MELD у хворих на алкогольний цироз печінки в поєднанні з ожирінням ($M \pm m$)

Показники	Здорові (n=20)	Клас ЦП за критеріями Чайльда – П'ю					
		IA гр. (n=84)	IIA гр. (n=50)	IB гр. (n=79)	IIB гр. (n=53)	IC гр. (n=67)	IIC гр. (n=47)
Резистин, нг/мл	3,72± 0,26	10,72± 0,52*	4,23± 0,31	13,74± 0,58 [□]	6,73± 0,21 [□]	15,96± 0,69 ^{#□}	9,68± 0,47 [□]
Індекс Чайльда – Тур- котт – П'ю	-	6,53± 0,38*	5,32± 0,48	9,31± 0,54 [□]	7,69± 0,52 [□]	14,34± 0,73 ^{#□}	12,61± 0,64 [□]
Індекс MELD	-	13,42± 0,98*	10,23± 0,86	19,74± 0,72 [□]	16,76± 0,83 [□]	27,43± 0,79 ^{#□}	23,65± 1,02 [□]

Примітки: * — достовірність різниці показників між IA і IIA підгрупами ($p < 0,05$); [□] — достовірність різниці показників між IB і IIB підгрупами ($p < 0,05$); [#] — достовірність різниці показників між IC і IIC підгрупами ($p < 0,05$); [□] — достовірність різниці між показниками IIA і IIB груп ($p < 0,05$); [□] — достовірність різниці між показниками IIB і IIC підгруп ($p < 0,05$); [□] — достовірність різниці між показниками IA і IB підгруп ($p < 0,05$); [□] — достовірність різниці між показниками IB і IC підгруп ($p < 0,05$).

Таблиця 2

Характеристика показників ендогенної інтоксикації та імунозапального синдрому у хворих на алкогольний цироз печінки в поєднанні з ожирінням ($M \pm m$)

Показники	Здорові (n=20)	Клас А		Клас В		Клас С	
		IA гр. (n=84)	IIA гр. (n=50)	IB гр. (n=79)	IIB гр. (n=53)	IC гр. (n=67)	IIC гр. (n=47)
СЗЕ, %	27,32± 1,56	46,19± 0,38*	39,48± 0,29	69,45± 0,44 [□]	57,26± 0,42 [□]	93,71± 0,51 ^{#□}	86,13± 0,47 [□]
ЛПІ	0,59± 0,16	1,82± 0,08*	1,54± 0,09	2,22± 0,13 [□]	1,90± 0,15 [□]	2,70± 0,16 ^{#□}	2,51± 0,14 [□]
ФНП-α, пг/мл	17,38± 1,15	61,23± 2,75*	40,59± 1,22	84,39± 3,72 [□]	55,03± 2,46 [□]	102,58± 5,49 ^{#□}	70,21± 3,14 [□]

Примітки: * — достовірність різниці показників між IA і IIA групами ($p < 0,05$); [□] — достовірність різниці показників між IB і IIB групами ($p < 0,05$); [#] — достовірність різниці показників між IC і IIC групами ($p < 0,05$); [□] — достовірність різниці між показниками IIA і IIB груп ($p < 0,05$); [□] — достовірність різниці між показниками IIB і IIC груп ($p < 0,05$); [□] — достовірність різниці між показниками IA і IB груп ($p < 0,05$); [□] — достовірність різниці між показниками IB і IC груп ($p < 0,05$).

вище, ніж у групі хворих класу А та в групі здорових осіб відповідно; класу С — (9,68±0,47) нг/мл, що у 2,29, 1,44 та 2,60 раза вище, ніж у хворих класів А, В та в групі здорових осіб відповідно. У хворих обох груп рівень резистину підвищувався зі зростанням декомпенсації. В осіб I групи рівень резистину був вищим, ніж у хворих II групи класів А, В і С, у 2,53, 2,04 і 1,65 раза відповідно ($p_{1,2,3} < 0,05$).

Індекси Чайльда – Туркотт – П'ю і MELD на всіх стадіях АЦП були вищими за наявності ожиріння і наростали від класу А до класу В і С.

Кореляційний аналіз між рівнем резистину і показниками шкали Чайльда – Туркотт – П'ю та індексом MELD показав глибший зв'язок в осіб

I групи з наростанням декомпенсації. Зокрема, між рівнем резистину та індексом Чайльда – Туркотт – П'ю показник кореляції становив $r = +0,52$, $r = +0,79$, $r = +0,84$, а резистину і MELD — $r = +0,56$, $r = +0,72$, $r = +0,78$ для класів А, В, С відповідно.

Таким чином, у хворих на АЦП у поєднанні з ожирінням спостерігається важчий перебіг захворювання за індексами Чайльда – Туркотт – П'ю та MELD, що супроводжується більш виразним зростанням рівня резистину в крові.

Виявлені кореляційні зв'язки між рівнями резистину і ступенем важкості ЦП за індексом Чайльда – Туркотт – П'ю та прогностичним індексом MELD дозволяють розглядати їх зміни як критерії оцінки ступеня важкості ЦП і прогнозування перебігу захворювання.

За результатами проведених нами досліджень показники СЗЕ, ЛПІ та ФНП-α зростали з посиленням декомпенсації захворювання (табл. 2). Зокрема, у хворих на АЦП класу А з ожирінням показник СЗЕ становив (46,19±0,38)% і в 1,69 раза перевищував цей показник у здорових осіб, а при ЦП класу В — (69,45±0,44)% і був в 1,50 і 2,54 раза вищим, ніж у хворих на ЦП класу А та здорових осіб відповідно, при ЦП класу С — (93,71±0,51)% і був у 2,03, 1,35 та 3,43 раза вищим, ніж у хворих класів А, В і здорових осіб відповідно.

У хворих на АЦП класу А без ожиріння показник СЗЕ становив (39,48±0,29)% і в 1,44 раза перевищував показник у групі контролю; у хворих на ЦП класу В показник СЗЕ становив (57,26±0,42)% та в 1,45 і 2,09 раза перевищував цей показник у хворих класу А й здорових осіб відповідно; у хворих на ЦП класу С показник СЗЕ дорівнював (86,13±0,47)% та у 2,18, 1,5 і 3,15 раза перевищував цей показник у хворих класів А, В і здорових осіб відповідно. Показник СЗЕ був вірогідно вищим в осіб IA, IB і IC груп, ніж у пацієнтів IIA, IIB та IIC груп ($p < 0,05$).

У хворих на ЦП класів А, В і С з ожирінням показники ЛПІ становили (1,82±0,08), (2,22±0,13) і (2,70±0,16) та в 3,05, 3,73 і 4,58 раза відповідно перевищували його рівень у групі контролю. У хворих класу В ЛПІ перевищував такий показник у хворих класу А в 1,22 раза, а класу С перевищував такий показник у хворих класів А і В в 1,50 і 1,23 раза відповідно. В осіб II групи класів А, В і С показники ЛПІ становили (1,50±0,09), (1,90±0,15) і (2,5±0,14) та у 2,54, 3,22 і 4,24 раза відповідно перевищували рівень ЛПІ в здорових осіб. У хворих класу В ЛПІ перевищував такий показник у хворих класу А в 1,27 раза, а класу С перевищував такий показник у хворих класів А і В в 1,67 і 1,32 раза відповідно. Показник ЛПІ був

вірогідно вищим в осіб ІА, ІВ та ІС груп порівняно з пацієнтами ІІА, ІІВ і ІІС груп ($p < 0,05$).

Отже, за результатами дослідження у хворих на АЦП синдром ендогенної інтоксикації більш виразніший за наявності супутнього ожиріння і наростає із посиленням декомпенсації ЦП.

У хворих І групи класів А, В і С показники ФНП- α становили (61,23 \pm 2,75) пг/мл, (84,39 \pm 3,72) пг/мл і (102,58 \pm 5,49) пг/мл та в 3,52, 4,86 і 5,9 раза відповідно перевищували рівень такого показника в здорових осіб. У хворих класу В ФНП- α перевищував такий показник у хворих класу А в 1,38 раза, а класу С перевищував такий показник у хворих класів А і В в 1,67 і 1,22 раза відповідно. Рівні ФНП- α в пацієнтів ІІ групи становили (40,59 \pm 1,22) пг/мл, (55,03 \pm 2,46) пг/мл і (70,21 \pm 3,14) пг/мл та у 2,34, 3,17 і 4,04 раза відповідно перевищували такий показник у здорових осіб. У хворих класу В ФНП- α перевищував такий показник у хворих класу А в 1,36 раза, у хворих класу С перевищував такий показник у хворих класів А і В в 1,73 і 1,28 раза відповідно. Показник ФНП- α був вірогідно вищим в осіб ІА, ІВ та ІС груп, ніж у пацієнтів ІІА, ІІВ і ІІС груп ($p < 0,05$).

На підставі результатів дослідження у хворих на АЦП виявлено активацію системного запального процесу, інтенсивнішого за наявності супутнього ожиріння, ступінь якого наростає із посиленням декомпенсації захворювання.

У хворих на АЦП у поєднанні з ожирінням за класів А, В і С нами встановлено прямі кореляційні

зв'язки між рівнем резистину та ФНП- α ($r_1 = +0,62$, $r_2 = +0,74$, $r_3 = +0,83$), СЗЕ ($r_1 = +0,59$, $r_2 = +0,73$, $r_3 = +0,78$) і ЛІІ ($r_1 = +0,63$, $r_2 = +0,70$, $r_3 = +0,76$). Такі результати підтверджують участь резистину в імунізапальних процесах та виникненні ендогенної інтоксикації. Вищі показники спостерігали за поєднання АЦП та ожиріння, що пов'язано з важчим перебігом захворювання.

Таким чином, із наростанням декомпенсації АЦП посилюється ендогенна інтоксикація, що супроводжується виникненням імунізапальної реакції та підвищенням продукції в крові резистину.

Висновки

1. Рівень резистину в крові хворих на АЦП з ожирінням підвищується з наростанням декомпенсації.
2. За наявності супутнього ожиріння у хворих на АЦП констатовано вищий ступінь ендогенної інтоксикації за збільшенням показників СЗЕ і ЛІІ та системного запального процесу за збільшенням показника ФНП- α , які наростали зі збільшенням класу Чайльда – Туркотт – П'ю.
3. У хворих на АЦП з ожирінням виявлено прямий кореляційний зв'язок між індексами важкості Чайльда – Туркотт – П'ю і MELD та рівнем резистину, а також між рівнем резистину і показниками СЗЕ, ЛІІ та ФНП- α .

Список використаної літератури

1. Алкогольна хвороба печінки. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах [Інтернет]. К., 2014. Доступно на: http://moz.gov.ua/docfiles/dod_akn_dn_20140616_1.pdf
2. Dam MK, Flensburg-Madsen T, Eliassen M, Becker U, Tolstrup JS. Smoking and risk of liver cirrhosis: a population-based cohort study. *Scand J Gastroenterol* 2013; 48(5):585-91.
3. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease. *J of hepat.* 2018;69(1):154-81.
4. Nilsson E, Anderson H, Sargenti K, Lindgren S, Prytz H. Incidence, clinical presentation and mortality of liver cirrhosis in Southern Sweden: a 10-year population-based study. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2016;43(12):1330-9.
5. Bedossa P. Pathology of non-alcoholic fatty liver disease. *Liver International*. 2017;37: 85-9.
6. Bellentani S. The epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease. *Liver International*. 2017; 37:81-4.
7. Eslam M, Sanyal AJ, George J. Toward More Accurate Nomenclature for Fatty Liver Diseases. *Gastroenterology* 2019; 157(3):590-3.
8. Єрмоленко НО, Зарудна ОІ. Надлишкова маса тіла та основні фактори, що спричиняють її розвиток. *Медсестринство*. 2016;2:38-40.
9. Harris R, Card TR, Delahooke T, Aithal GP, Guha IN. Obesity Is the Most Common Risk Factor for Chronic Liver Disease: Results From a Risk Stratification Pathway Using Transient Elastography. *Am J Gastroenterol* 2019;114:1744-52.
10. Parker R, Kim S-J, Gao B. Alcohol, adipose tissue and liver disease: mechanistic links and clinical considerations. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2017;15(1):50-9.
11. Shalimova A, Psarova V, Kochuieva M, Kolesnikova O, Isayeva A, Zlatkina V, Nemtsova V. Features of hemodynamic and metabolic disorders in obese patients with resistant hypertension. *Arterial Hypertension*. 2020;24(1):22-9.
12. Pimpin L, Cortez-Pinto H, Negro F, Corbould E, Lazarus JV, Webber L. et al. Burden of liver disease in Europe: Epidemiology and analysis of risk factors to identify prevention policies. *Journal of Hepatology*. 2018;69:718-35.
13. Childers RE, Ahn J. Diagnosis of Alcoholic Liver Disease: Key Foundations and New Developments. *Clin Liver Dis*. 2016;20(3):457-71.
14. Hui HX, Feng T. Adipose Tissue as an Endocrine Organ. *Adipose Tissue*. 2018;10:207-24.

ВПЛИВ ЯБЛУЧНОГО ПЕКТИНУ І ПРЕПАРАТІВ ПОРІВНЯННЯ – КРЕМНІЮ ДІОКСИДУ ТА АКТИВОВАНОГО ВУГІЛЛЯ НА РІВЕНЬ pH У СЕРЕДОВИЩАХ, ЩО ІМІТУЮТЬ УМОВИ ШЛУНКА, ТОНКОЇ ТА ТОВСТОЇ КИШКИ

М.Б. Гайнюк

Івано-Франківський національний медичний університет

Резюме. Пектин на 70% складається із галактуранової кислоти й має кислу реакцію $pH=3,6-3,7$. Відомо, що пектин будь-якого походження не піддається розщепленню в шлунку та тонкій кишці, але частково метаболізується кишковою мікрофлорою товстої кишки. Крім цього, у товстій кишці відбувається деметоксилювання пектину. Здатність до набухання та драглеутворення пектину зберігається і в просвіті кишки за лужної реакції середовища, а розщеплення яблучного пектину в товстій кишці сприяє зниженню pH . За рахунок набухання пектину збільшується його об'єм, а водночас і об'єм хімусу, зростає осмотичний тиск і посилюється моторика кишки. Завдяки цьому яблучний пектин має незначну послаблювальну дію, що також сприяє прискоренню виведення токсикантів з організму. Деякі кишкові бактерії здатні використовувати пектин для росту та розмноження, тому яблучний пектин має властивості пребіотики. Отримані дані показали, що змішування яблучного пектину з алкоголем за умов імітації середовища просвіту шлунка та за різних температурних режимів ($20^{\circ}C$ і $35^{\circ}C$) показало зростання показника pH до 4,3, а при введенні до цієї суміші дистильованої води спостерігали зниження $pH=3,6$, що може бути пояснено змінами фізико-хімічних властивостей яблучного пектину і збільшенням активних розчинених залишків галактуранової кислоти. Суміш яблучного пектину з хлороводневою кислотою та алкоголем викликала зсув pH у кислий бік майже вдвічі порівняно з референтними препаратами за обох температурних режимів. Імовірно, реакція нейтралізації відбувається саме за рахунок абсорбції, що і приводить до зменшення концентрації, всмоктування і наступного токсичного впливу алкоголю. За відтворення середовища тонкої кишки поєднання водного розчину яблучного пектину з буфером із $pH=7,5$ дає слабкокисло-



DOI: 10.31793/2709-7404.2021.2-3.46

© М.Б. Гайнюк

Надійшла до редакції 16.09.2021

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

реакцію — 6,8, і додавання алкоголю цю позицію не змінює за температури 20 °С. Підвищення температури сумішей до 35 °С призводить до суттєвого зміщення рН середовища в кислий бік за наявності яблучного пектину (на 1,5-2,2 одиниці) та зростання рН за наявності активованого вугілля (понад 2,3 одиниці). Водний розчин яблучного пектину за змішування з гідрокарбонатним буфером із рН=8,5, що імітував середовище товстої кишки, викликав різкий зсув реакції в кислий бік.

Ключові слова: яблучний пектин, кремній діоксид, активоване вугілля, рівень рН.

The effect of apple pectin and comparison drugs — silicon dioxide and activated carbon on the pH level in environments that mimic the conditions of the stomach, small and large intestine

M.B. Hainiuk

Ivano-Frankivsk national medical university

Abstract. Pectin consists of 70% galacturonic acid, it naturally has an acidic reaction pH=3.6-3.7. It is known that pectin of any origin is not broken down in the stomach and small intestine, but is partially metabolized by the intestinal microflora of the colon. In addition, pectin is demethoxylated in the colon. The ability to swell and gem pectin is preserved in the lumen of the intestine by the alkaline reaction of the environment, and the breakdown of apple pectin in the colon helps to lower the pH. Swelling of pectin increases its volume, and at the same time, the volume of chyme, increases the osmotic pressure and increases intestinal motility. Due to this, apple pectin has a slight laxative effect, which also accelerates the excretion of toxicants from the body. Some intestinal bacteria are able to use pectin for growth and reproduction, so apple pectin has prebiotic properties. The obtained data showed that the mixing of apple pectin with alcohol under conditions of simulation of the environment of the gastric lumen and at different temperatures (20 °C and 35 °C) showed an increase in pH to 4.3, and when introduced into this mixture of distilled water observed a decrease in pH=3.6, which can be explained by changes in the physicochemical properties of apple pectin and an increase in the active dissolved residues of galacturonic acid. The mixture of malic pectin with hydrochloric acid and alcohol caused a shift of pH to the acidic side almost twice, compared with reference drugs at both temperatures. Presumably, the neutralization reaction occurs precisely due to absorption, which leads to a decrease in concentration, absorption and subsequent toxic effects of alcohol. When reproducing the environment of the small intestine, the combination of an aqueous solution of apple pectin with a buffer with pH=7.5 gives a weakly acidic reaction — 6.8 and the addition of alcohol does not change this position at 200. Increasing the temperature of mixtures to 35 °C leads to a significant shift in pH. acidic side in the presence of apple pectin (1.5-2.2 units) and pH increase in the presence of activated carbon (more than 2.3 units). Aqueous solution of apple pectin when mixed with bicarbonate buffer with pH=8.5, which mimicked the environment of the colon, caused a sharp shift of the reaction to the acidic side.

Keywords: apple pectin, silicon dioxide, activated carbon, pH level.

Актуальність теми. У пектині міститься близько 70% галактуронової кислоти. Точна хімічна структура пектину досі остаточно не встановлена, але були виділені й ідентифіковані три основні полісахариди пектину з рослинної стінки. Це — гомогалактуронани, яких міститься близько 65%, рамногалактуронани — 20-35% і заміщені галактуронани.

В організмі людини пектин як дієтичне волокно ферментативно не перетравлюється в тонкому кишечнику, але розщеплюється мікробіотою товстої кишки. Утворюючи гелі з водою, зберігає гелюючі властивості в ШКТ, чим уповільнює травлення. У процесі гідролізу пектину відбувається поступове відщеплення метоксильних груп (деметоксилування).

Таблиця 1

Показники рН води, алкоголю 40%, 0,1 Н розчину HCl та їх сумішей з яблучним пектином і препаратами порівняння — кремнію діоксидом і активованим вугіллям

Речовини та їх суміші	рН, 20 °С	рН, 35 °С
Вода дистильована	5,8	5,8
Алкоголь 40%	5,5	5,5
0,1 Н розчин HCl	1,0	1,0
Яблучний пектин + вода	3,7	3,4
Яблучний пектин + 0,1 Н розчин HCl	2,0	2,0
Яблучний пектин + вода + алкоголь 40%	3,6	3,2
Яблучний пектин + алкоголь 40%	4,3	4,1
Яблучний пектин + 0,1 Н розчин HCl + алкоголь 40%	2,17	2,0
Активоване вугілля + 0,1 Н розчин HCl + алкоголь 40%	4,2	4,2
Кремнію діоксид + 0,1 Н розчин HCl + алкоголь 40%	4,4	4,5

Повністю деметоксильований пектин має назву «пектова кислота». Між пектином і пектовою кислотою є чимало проміжних продуктів розпаду різного ступеня деметоксилювання, що наявні в природній суміші пектинових речовин. Зрозуміло, що пектин має кислу реакцію — рН=3,3-3,7, яка зберігається при змішуванні з дистильованою водою, котра також має слабкокисло реакцію.

Мета дослідження: визначити вплив яблучного пектину на рівень рН у середовищах, що імітують умови шлунка, тонкої та товстої кишки.

Матеріали та методи

0,1 Н розчин хлороводневої кислоти, яблучний пектин, кремнію діоксид, активоване вугілля, етанолу розчин 40%, вода дистильована [1].

Результати та їх обговорення

рН етанолу за концентрації 40% становить 4,5-8,2 залежно від температури [2]. Реакція дистильованої води залежить від певних чинників, але не виходить за межі 5,6-5,9 [3].

Співвідношення води, алкоголю та хлороводневої кислоти у всіх пробах було однаковим, а кількість яблучного пектину і препаратів порівняння — кремнію діоксиду й активованого вугілля відповідне з дозуванням за досліджень *in vivo*, з урахуванням загального об'єму сумішей.

Проведене дослідження показало таке (табл. 1).

Змішування яблучного пектину з дистильованою водою показує рівень рН самого яблучного пектину і встановлює показник 3,7 за 20 °С та знижується до 3,4 за 35 °С, що узгоджується з літературними даними [4, 5]. Поєднання яблучного пектину з хлороводневою кислотою викликає зрозуміле збільшення кислотності до рН=2,0 за обох температурних режимів.

Змішування яблучного пектину з алкоголем показало зростання показника рН до 4,3, а при введенні до цієї суміші дистильованої води спостерігали зниження рН=3,6 за 20 °С та 3,2 за 35 °С, що може бути пояснено змінами фізико-хімічних властивостей яблучного пектину і збільшенням активних розчинених залишків галактуронової кислоти.

Додавання до суміші хлороводневої кислоти й алкоголю препарату порівняння активованого вугілля змінювало реакцію до 4,2, а за введення до суміші кремнію діоксиду — до рН=4,4, і ці показники не змінювались за збільшення температури досліджуваних зразків.

Суміш яблучного пектину з хлороводневою кислотою та алкоголем викликала значний зсув рН у кислий бік: змінилась лужна реакція алкоголю з 5,5 до 2,17 (20 °С) і 2,0 (35 °С), тобто більше ніж удвічі, порівняно з препаратами порівняння. Можливо, завдяки реакції нейтралізації зменшується концентрація, абсорбція і наступний токсичний вплив алкоголю.

Оскільки основна маса прийнятого всередину алкоголю всмоктується в тонкій кишці, то нам було цікаво дізнатись про вплив яблучного пектину на рН у тонкій і товстій кишці. З метою імітації середовища тонкої кишки використали гідрокарбонатний буфер із рН 7,5.

Відзначено, що при попаданні суміші яблучного пектину з водою та хлороводневою кислотою до «тонкої кишки» з рН=7,5 за 20 °С відбувався суттєвий зсув реакції в лужний бік, хоча реакція все ж була слабкокислою і залишалась такою за введення алкоголю (табл. 2). Поєднання водного розчину яблучного пектину з буфером із рН=7,5 також дало кислу реакцію — 6,8 за кімнатної температури, і додавання алкоголю цю позицію не змінило. Водночас зростання температури суміші до 35 °С викликало істотний зсув рН у кислий бік, як із додаванням HCl, так і без неї: 4,26 і 4,69 відповідно.

Слід зазначити, що в сумішах гідрокарбонатного буфера з водою та активованим вугіллям і кремнію діоксидом рН не змінювалась за

20 °С, а за додавання до них алкоголю незначно зростала — до 7,6. Водночас підвищення температури досліджуваних сумішей до 35 °С викликало різкий зсув рН у сумішах з активованим вугіллям у лужний бік — до 9,85 та 9,94 за введення алкоголю. У сумішах із кремнію діоксидом відзначали деяке зниження показника рН, що можна пояснити слабкокислою реакцією цього препарату порівняння.

За змішування буферного розчину, водного розчину яблучного пектину, 0,1 Н розчину НСІ, 40% розчину етанолу отримано найбільш кислу реакцію за обох температурних режимів (табл. 2).

Імовірно, різкий зсув рН у кислий бік у досліджуваних зразках із яблучним пектином за температури 35 °С пояснюється збільшенням розчинності та плинності, зменшенням в'язкості та зростанням кількості вільних аніонних груп галактуронової кислоти.

Цікавими виявились і результати вивчення змін рН за відтворення умов середовища просвіту товстої кишки (табл. 3).

Водний розчин яблучного пектину за змішування з водою та гідрокарбонатним буфером, що імітував середовище товстої кишки з рН=8,5, викликав різкий зсув реакції в кислий бік за обох температурних режимів (табл. 3).

Водночас за поєднання того самого буферного розчину з водою та препаратами порівняння реакція залишалась лужною і майже не змінилась за введення в суміш кремнію діоксиду та стала більш лужною у комбінаціях гідрокарбонатного буфера з водою та активованим вугіллям і при введенні до цієї суміші алкоголю.

За введення до вказаних вище водних розчинів алкоголю спостерігали зростання рН у пробі з яблучним пектином — до 4,3 (проти 3,85 за відсутності алкоголю) за 20 °С і за 35 °С — до 4,0.

Висновки

Отримані дані показали, що змішування яблучного пектину з алкоголем за умов імітації середовища просвіту шлунка та за різних температурних режимів (20 °С і 35 °С) показало зростання показника рН до 4,3, а при введенні до цієї суміші дистильованої води спостерігали зниження рН=3,6, що може бути пояснено змінами фізико-хімічних властивостей яблучного пектину і збільшенням активних розчинених залишків галактуронової кислоти.

Суміш яблучного пектину з хлороводневою кислотою та алкоголем викликала зсув рН у кислий бік майже вдвічі порівняно з референтними препаратами за обох температурних режимів. Імовірно, реакція нейтралізації відбувається саме за рахунок абсорбції, що і приводить до зменшення концентрації, всмоктування й наступного токсичного впливу алкоголю. За відтворення середовища тонкої кишки поєднання водного розчину яблучного пектину з буфером із рН=7,5 дає слабкокисло реакцію — 6,8, і додавання алкоголю цю позицію не змінює за температури 20 °С. Підвищення температури сумішей до 35 °С призводить до суттєвого

Таблиця 2

Вплив яблучного пектину і препаратів порівняння на рН за умов імітації середовища тонкої кишки і введення 40% розчину етанолу

Речовини та їх суміші	рН, 20 °С	рН, 35 °С
Буферний розчин рН 7,5 + вода + яблучний пектин + 0,1 Н розчин НСІ	6,64	4,26
Буферний розчин рН 7,5 + вода + яблучний пектин	6,8	4,69
Буферний розчин рН 7,5 + вода + активоване вугілля	7,5	9,85
Буферний розчин рН 7,5 + вода + кремнію діоксид	7,5	6,59
Буферний розчин рН 7,5 + вода + пектин + 0,1 Н розчин НСІ + алкоголь	6,0	4,35
Буферний розчин рН 7,5 + вода + яблучний пектин + алкоголь	6,8	4,73
Буферний розчин рН 7,5 + вода + активоване вугілля + алкоголь	7,6	9,94
Буферний розчин рН 7,5 + вода + кремнію діоксид + алкоголь	7,6	7,03

Таблиця 3

Вплив яблучного пектину і препаратів порівняння на рН за умов імітації середовища товстої кишки і введення 40% розчину етанолу

Речовини та їх суміші	рН, 20 °С	рН, 35 °С
Буферний розчин рН 8,5 + вода + яблучний пектин	3,85	3,6
Буферний розчин рН 8,5 + вода + активоване вугілля	8,4	8,9
Буферний розчин рН 8,5 + вода + кремнію діоксид	8,4	8,2
Буферний розчин рН 8,5 + вода + яблучний пектин + розчин етанолу	4,3	4,0
Буферний розчин рН 8,5 + вода + активоване вугілля + розчин етанолу	8,5	9,3
Буферний розчин рН 8,5 + вода + кремнію діоксид + розчин етанолу	8,5	8,2

зміщення рН середовища в кислий бік за наявності яблучного пектину (на 1,5-2,2 одиниці) та зростання рН за наявності активованого вугілля (понад 2,3 одиниці). Водний розчин яблучного пектину за змішування з гідрокарбонатним буфером із рН=8,5, що імітував середовище

товстої кишки, викликав різкий зсув реакції в кислий бік. Водночас за поєднання того самого буферного розчину з водою та препаратами порівняння реакція залишалась лужною і майже не змінилась за обох температурних режимів.

Список використаної літератури

1. Шлунковий сік. Вікіпедія. [Інтернет]. Доступно з: https://uk.wikipedia.org/wiki/шлунковий_сік
2. Концентрація — етиловий спирт. Технічна енциклопедія TechTrend. [Інтернет]. Доступно з: <http://techtrend.com.ua/index.php?newsid=26002757>.
3. Бугров ОД, Мартинюк ІМ. Динаміка показників рН у дистильованій, бідистильованій і апірогенній воді в процесі зберігання [Інтернет]. Доступно з: <http://stattionline.org.ua/agro/109/20603-dinamika-pokaznikiv-ph-u-distilovaniy-bidistilovaniy-i-apirogenij-vodi-v-procesi-zberigannya.html>
4. Caffall KH, Mohnen D. The structure, function, and biosynthesis of plant cell wall pectic polysaccharides. *Carbohydrate Research*. [Інтернет]. 2009; Доступно з: [http://plantometrics.com/files/biblio_attachments/Caffall_K_\(2009\)_Pectin-review.pdf](http://plantometrics.com/files/biblio_attachments/Caffall_K_(2009)_Pectin-review.pdf)
5. Dongowski G, Lorenz A, Proll J. The Degree of Methylation Influences the Degradation of Pectin in the Intestinal Tract of Rats and In Vitro. *J. Nutr.* 2002; 132:1935-1944.

ІНФАРКТ МІОКАРДА: КЛІНІКА, ДІАГНОСТИКА, ЛІКУВАННЯ (лекція)

Є.Х. Заремба

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Резюме. Стаття присвячена основним принципам ведення хворих з інфарктом міокарда. **Мета роботи** — висвітлити та проаналізувати головні принципи діагностики та лікування інфаркту міокарда. Основну увагу приділено сучасним критеріям діагностики інфаркту міокарда: динаміці лабораторних показників, зміні ЕКГ на різних його стадіях, топічній діагностиці. Висвітлено стратегії вибору реперфузійної терапії, рекомендації щодо проведення тромболітичної терапії та особливості її застосування. Розглянуто можливі ускладнення інфаркту міокарда. Вчасно діагностований інфаркт міокарда та проведене ефективне лікування покращує перебіг захворювання, знижує смертність і ризик розвитку ускладнень.

Ключові слова: інфаркт міокарда, ЕКГ-діагностика, реперфузійна терапія, ускладнення.

Myocardial infarction: clinical picture, diagnostics, treatment (lecture)

Y.K. Zaremba

Danylo Halytsky Lviv National Medical University

Abstract. This article describes main principles of myocardial infarction management. Aim of the article is to represent, research and analyze bullet points of diagnostics and treatment of myocardial infarction. Special emphasis is placed on modern diagnostic criteria of myocardial infarction: laboratory markers and ECG changes during different stages of myocardial infarction, topical diagnostics. Different choice strategies of reperfusion therapy are described, recommendations and features of thrombolytic treatment, possible complications of myocardial infarction. On time diagnosed myocardial infarction and effective treatment improves state of disease, reduces deaths and risk of complications.

Keywords: myocardial infarction, ECG-diagnostics, reperfusion therapy, complications



DOI: 10.31793/2709-7404.2021.2-3.51

© Є.Х. Заремба

Надійшла до редакції 11.08.2021

Адреса для листування
(Correspondence): Львівський
національний медичний університет
імені Данила Галицького,
вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010,
Україна. E-mail: zdovado@ukr.net

Ішемічна хвороба серця (ІХС) є основною причиною інвалідизації та смерті людей у всьому світі. Понад 7 млн осіб щороку помирають від ІХС, що становить 13% фатальних випадків. У структурі смертності від ІХС основне місце посідає інфаркт міокарда (ІМ). В Європі від інфаркту міокарда помирає кожний шостий чоловік і кожна сьома жінка.

У США від ІХС щорічно помирає понад 500 тис. чоловік та відбувається більше ніж 1 млн інфарктів, з яких приблизно 300 тис. помирає на догоспітальному етапі. Кожні 29 секунд виникає інфаркт міокарда. Кожну хвилину від інфаркту помирає 1 людина. Загальна смертність від інфаркту міокарда, включаючи догоспітальну, становить 45%. За останні 30 років завдяки блокам інтенсивної терапії, тромболізису і балонної коронарної ангіопластики захворюваність і смертність знизилася. За період 2000–2010 рр. частота інфаркту знизилася на третину, що зумовлено комплексом заходів із профілактики ІХС. США витрачають понад 30 біліонів доларів на хворих з інфарктом міокарда.

За останнє десятиріччя значних успіхів у подоланні смертності від інфаркту міокарда досягла Великобританія: за період 2002–2010 рр. показник зменшився майже у 2 рази.

В Україні щорічно реєструють близько 50 тис. випадків гострого інфаркту міокарда (ГІМ). Своєчасна діагностика ГІМ є необхідною передумовою успішного лікування хвороби.

Гострий коронарний синдром (ГКС) є однією із найважливіших і найскладніших проблем кардіології, основним патофізіологічним механізмом якого є гостра ішемія міокарда, що розвивається в результаті розриву атеросклеротичної бляшки з наступним її тромбозом.

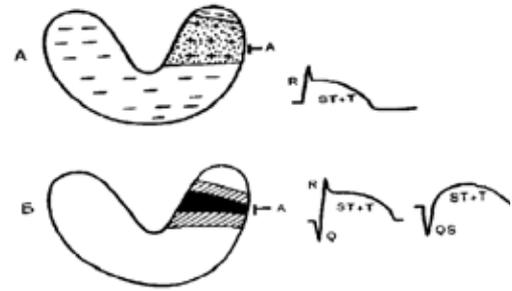
На сьогодні внутрішньогоспітальна летальність при ГКС у більшості країн Західної Європи значно зменшилась і становить 4–6%. В Україні, на жаль, смертність при ГКС на стаціонарному етапі залишається високою — 11–13%. Це пояснюється пізнім зверненням хворого по медичну допомогу, пізньою госпіталізацією та якістю надання хворому медичної допомоги.

Мета роботи — висвітлити та проаналізувати основні принципи діагностики й лікування інфаркту міокарда.

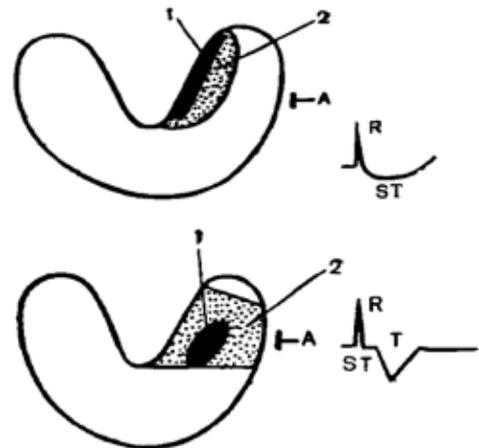
Гострий коронарний синдром — група симптомів і ознак, які дозволяють запідозрити гострий інфаркт міокарда або нестабільну стенокардію. Термін «гострий коронарний синдром» використовується при першому контакті з хворими як попередній діагноз.

Гострий коронарний синдром поділяється на:

1. З елевацією сегмента ST — трансформується в ГІМ із зубцем Q (рис. 1):



2. Без елевації сегмента ST — трансформується в інфаркт міокарда без зубця Q або нестабільну стенокардію. У цієї категорії хворих на ЕКГ найчастіше можна побачити постійну або транзиторну депресію сегмента ST, інверсію або сплюснення зубця T, псевдонормалізацію зубця T або ж не відмітити жодних змін взагалі (рис. 2):



Гострий інфаркт міокарда — це некроз будь-якої маси міокарда внаслідок гострої ішемії.

Нестабільна стенокардія — гостра ішемія міокарда, вираженість і тривалість якої недостатні для розвитку некрозу міокарда.

Гострий інфаркт міокарда без підйому сегмента ST/без зубця Q відрізняється від нестабільної стенокардії підвищенням рівня біохімічних маркерів некрозу міокарда в крові.

Клінічними діагностичними критеріями гострого коронарного синдрому слід вважати:

- затяжний (>20 хв) ангінозний біль у спокої;
- стенокардію не менше ніж III ФК (за класифікацією Канадської асоціації кардіологів, 1976), що виникла вперше (протягом попередніх 28 днів);
- прогресуючу стенокардію щонайменше III ФК;
- ранню післяінфарктну стенокардію.

Клінічні форми ІХС:

- раптова коронарна смерть;
- стенокардія (стабільна, при синдромі Х, вазоспастична);
- нестабільна стенокардія (яка вперше виникла, прогресуюча, рання постінфарктна);
- гострий інфаркт міокарда (з/без Q);
- кардіосклероз (вогнищевий, дифузний);
- безбольова форма ІХС.

Інфаркт міокарда — гострий некроз серцевого м'язу, зумовлений припиненням його кровопостачання внаслідок раптового погіршення коронарного кровообігу, в основі якого лежить спазм, стеноз, тромбоз вінцевих артерій або метаболічні зміни міокарда.

Основною причиною ІМ у переважній кількості випадків є атеросклероз коронарних артерій, ускладнений тромбозом або крововиливом в атеросклеротичну бляшку. У 90% випадків — це коронаротромбоз. Серед інших етіологічних факторів у розвитку ІМ суттєву роль відіграють запальні ураження інтими вінцевих артерій — коронарити, які ускладнюють перебіг ревматизму та системних захворювань сполучної тканини, емболії (при інфекційному ендокардиті та серцевій недостатності), оклюзії і тромбози, зумовлені вродженими аномаліями серця й магістральних судин. Не меншу роль відіграють недостатній розвиток колатералей та збільшення потреби міокарда в кисні, порушення мікроциркуляторно-тромбоцитарного гомеостазу та міжклітинної ультрациркуляції, електролітний та гормональний дисбаланс.

Клінічна класифікація інфаркту міокарда та основні критерії діагностики (рекомендації АСС/АНА, 2007)

1. Спонтанний ІМ, зумовлений ішемією внаслідок первинного коронарного синдрому (ерозія, розрив, утворення тріщин або розшарування атеросклеротичної бляшки).
2. ІМ, який розвивається вторинно внаслідок вже існуючої ішемії у зв'язку з підвищенням потреби в кисні або через зниження його доставки (при спазмі коронарної артерії, коронарній емболії, анемії, аритмії, артеріальній гіпертензії або гіпотензії).
3. Раптова серцева смерть, у тому числі зупинка серця.
4. Інфаркт міокарда, асоційований із ЧКВ.
5. Інфаркт міокарда, асоційований із тромбозом стента.
6. Інфаркт міокарда, асоційований із виконаним АКШ.

Таблиця 1

Гіпохолестеринемія чи гіперхолестеринемія?

Гіпохолестеринемія	Гіперхолестеринемія
Генетично зумовлені гіпо- та гіперхолестеринемії	
Прогресуюча нейропатія; ментальні розлади та психіатричні синдроми; ураження серця і скелетних м'язів; збільшення печінки і селезінки; розлади шлунково-кишкового тракту; кахексія	Ранній атеросклероз; ранні інфаркти міокарда; ксантоми; розвиток панкреатиту; ожиріння; цукровий діабет; гіпофункція прищитоподібних залоз
Серце і рівень холестерину	
Асоціюється з важчою серцевою недостатністю, важкими аритміями, гіпотонією	Асоціюється з більшою частотою гострих коронарних синдромів, гіпертонією
Рівень холестерину і фібриноген	
Вищий у кожного другого	Вищий у кожного п'ятого
Рівень холестерину і С-реактивний протеїн	
Вищий постійно	Підвищується при гострих коронарних випадках
Старість і рівень холестерину	
Предиктор смерті, хворобливості, гірших пізнавальних здібностей, схильність до агресії, депресії	Більше довгожителів, вища здатність до запам'ятовування, врівноваженість поведінки
Гуморальний і клітинний імунітет	
Схильність до хронізації інфекційних хвороб; частіші імунодефіцитні стани; більша ендотоксемія при бактеріальних інфекціях	Бурхливіші реакції при вакцинації
Відторгнення трансплантата відбувається повільніше, без активних ознак запалення	Підвищене і бурхливіше відторгнення трансплантата; більші ускладнення при стентуванні та пластиці артеріальних судин (рестенози)
Важчий перебіг гострих бактеріальних інфекцій	Легше перебігають гострі бактеріальні інфекції
Перебіг хірургічних втручань	
Ускладнений післяопераційний період	Ускладнень у післяопераційному періоді менше

Методи діагностики:

- типова клінічна картина;
- ЕКГ у спокої і при навантаженні;
- додаткові: ехоКГ, холтерЕКГ;
- сцинтиграфія, вентрикулографія;
- мультиспіральна комп'ютерна томографія;
- коронарна ангіографія.

Залежно від клінічного синдрому, який переважає в розвитку ІМ, виділяють типову (ангінозну — status anginosus), астматичну (status astmaticus), аритмічну, абдомінальну (status abdominalis), цереброваскулярну, периферичну і безсимптомну форми його клінічного перебігу. ІМ характеризується п'ятьма групами синдромів:

больового, різноманітних змін з боку серцево-судинної системи, підвищенням температури тіла, змін лабораторних показників та ЕКГ.

Найчастішою ознакою типової (ангінозної) форми ІМ є інтенсивний хвилеподібний стискаючий, здавлюючий, пекучий, «кинжальний» біль тривалістю від 2-3 годин до кількох діб, який не усувається нітрогліцерином, а інколи і повторним введенням наркотичних засобів. У випадках типового больового синдрому іррадіація болю поширюється в ліву руку, ліве плече, лопатку, рідше — у міжлопаткову ділянку, шию, нижню щелепу, обидві руки. Часто з'являється відчуття страху смерті, збудження і неспокою. При цьому деякі хворі кричать, стогнуть. Пізніше приєднуються апатія та загальна слабкість.

Таблиця 2

Чутливість і специфічність біохімічних маркерів інфаркту міокарда

Показник	Діагностичний рівень	Чутливість			Специфічність
		3 год	6 год	12 год	
Міоглобін	70 мкг/л	69 (48-86)	100 (87-100)	100 (87-100)	46 (33-60)
ТнІ	0,4 нг/мл	54 (33-73)	81 (61-93)	100 (87-100)	90 (80-96)
ТнТ	0,1 нг/мл	51 (26-70)	78 (58-89)	100 (82-96)	89 (78-95)
КК	190 ОД/л (чоловіки) 160 ОД/л (жінки)	31 (14-52)	54 (33-73)	88 (70-97)	66 (52-78)
МВ-КК	5 мкг/л	46 (27-67)	88 (70-97)	100 (87-100)	78 (66-88)

Таблиця 3

Динаміка змін маркерів некрозу міокарда при гострому інфаркті міокарда

Показник	Початок підвищення активності, год	Пік збільшення активності, год	Повернення до норми, доба
Білок			
Міоглобін	2-4	4-8	2
Тропонін І	2-6	24-48	7-14
Тропонін Т	2-6	24-48	7-14
Фермент			
МВ-фракція КК	4-6	12-18	2-3
КК	6-12	24	3-4
ЛДГ	8-10	48-72	8-14
ЛДГ1	8-10	24-84	10-12
АсАТ	4-12	24-36	4-7

Лабораторна діагностика інфаркту міокарда. Проявом неспецифічної реактивності організму у відповідь на пошкодження міокарда є поліморфноклітинний лейкоцитоз, який виникає протягом декількох годин після появи ангінозного болю, зберігається протягом 3-7 діб і часто досягає значень $12-15 \times 10^9/\text{л}$.

Показники лейкоцитозу корелюють з обсягом пошкодження міокарда. Якщо лейкоцитоз зберігається більше ніж тиждень, це може свідчити про затяжний перебіг інфаркту міокарда або його ускладнення — розвиток супутньої інфекції, раннього синдрому Дресслера або емболічних ускладнень. Лейкоцитоз спостерігається частіше, ніж субфебрилітет, і в більшості випадків передуює останньому.

Швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) підвищується не так швидко, як число лейкоцитів у крові, досягає піку протягом 1-го тижня та інколи залишається підвищеною 1-2 тижні.

Для ІМ характерний «симптом перехрещення» кривих, що відображають показники лейкоцитозу і ШОЕ. Підвищення ШОЕ при ІМ пов'язано переважно із змінами білкового спектра крові, зокрема з підвищенням рівня альфа2-глобуліну і фібриногену в плазмі крові. Значення ШОЕ не корелює ні з величиною ГІМ, ні з прогнозом при цьому захворюванні.

Під час біохімічної діагностики інфаркту міокарда особливого значення набуває динаміка зростання в сироватці крові вмісту ферментів, які надходять з ушкоджених клітин міокарда. Некроз клітин призводить до таких змін:

- клітина втрачає внутрішньоклітинні іони (K^+ , Zn^{2+} , Mg^{2+} , фосфат неорганічний) унаслідок порушення енергетично залежної роботи іонних насосів;
- з'являються внутрішньоклітинні метаболіти (лактат, аденозин) унаслідок порушення регуляції внутрішньоклітинного метаболізму;
- відбувається втрата внутрішньоклітинних макромолекул (міоглобіну, тропоніну Т, ферментів та інших білків) унаслідок ініційованого процесу функціональної й структурної дезінтеграції клітинних мембран.

Зазвичай для діагностики інфаркту міокарда використовують визначення в сироватці крові активності трьох ферментів: креатинкінази (КК), лактатдегідрогенази (ЛДГ) та аспартат-аміотрансферази (АсАТ). Кінетика підвищення активності цих ферментів у сироватці крові та тривалість збереження їх підвищеної активності мають різні часові характеристики (табл. 2, 3).

Дезінтеграція клітинної мембрани міоцита під час його некрозу сприяє вивільненню в позаклітинний простір багатьох білків із різною молекулярною масою, структурою та фізіологічними функціями. Поруч із білками-ферментами неферментні білки, специфічні для серцевого міоцита, знаходять усе більше практичне застосування в діагностиці інфаркту міокарда. Неферментними білковими маркерами є: міоглобін, тропонін Т та І, серцевий легкий ланцюг міозину (LC2) — табл. 3.

ЕКГ-діагностика інфаркту міокарда. Електрокардіографія залишається ключовим засобом діагностики та контролю ефективності лікування ГІМ. Через 15-20 хв від початку епізоду ішемії міокарда формується пошкодження, і цей процес може бути повністю зворотним. Якщо пошкодження триває досить довго, розвивається некроз кардіоміоцитів. На периферії ділянки некрозу виявляються ознаки пошкодження, а навколо ділянки пошкодження розташована зона ішемії. Таким чином, при ГІМ виділяють три зони: некрозу, пошкодження та ішемії. Ішемія відображається на ЕКГ змінами зубця Т, пошкодження — зміщенням сегмента ST, а некроз — патологічними змінами комплексу QRS.

За характером змін ЕКГ виділяють п'ять стадій великовогнищового QІМ: ішемії, ушкодження, гостру, підгостру та рубцювання [1, 3].

Стадія I — ішемії. Розвивається в перші хвилини захворювання, при цьому на ЕКГ реєструються високі симетричні «коронарні» зубці Т (рис. 3-9). Вони відображають субендокардіальну ішемію (рис. 4, 7). Ці зміни часто не вдається зареєструвати на ЕКГ, оскільки вони швидко минають.

Стадія II — стадія ушкодження. Триває від декількох хвилин до доби, рідко — до 2-3 діб. Характеризується появою елевації сегмента ST у вигляді монофазної кривої, зубець R зменшеної амплітуди (рис. 10А). Елевацію сегмента ST часто характеризують як дугоподібну, з випуклістю догори, інколи — у вигляді плато або з випуклістю донизу (рис. 11-14). Зміни ЕКГ, які відображають пошкодження та ішемію міокарда, можуть бути зворотними у випадку швидкого відновлення прохідності «інфарктзалежної» вінцевої артерії. Уже через кілька годин у центрі зони пошкодження може сформуватися вогнище некрозу, що веде до появи патологічних зубців Q у відповідних відведеннях (рис. 10Б). У відведеннях над протилежною інфаркту стінкою реєструються реципрокні зміни у вигляді депресії сегмента ST та високого коронарного зубця Т.

Рисунок 3

Варіанти змін зубця Т при ішемії



Рисунок 4

Субендокардіальна ішемія міокарда під електродом — зубець Т високий позитивний

а — задня стінка лівого шлуночка, б — передня стінка лівого шлуночка

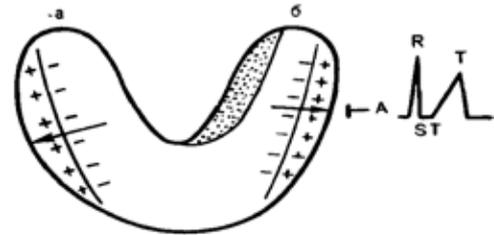


Рисунок 5

Субепікардіальна ішемія під електродом — зубець Т від'ємний

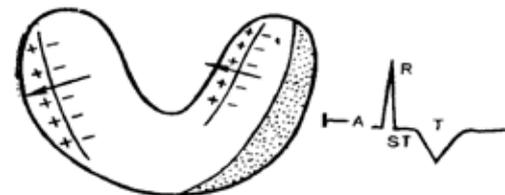
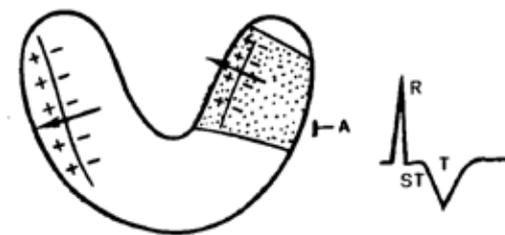


Рисунок 6

Трансмуральна ішемія під електродом — зубець Т глибокий від'ємний



Стадія III інфаркту міокарда — гостра. Вона триває від 3 діб до 3 тижнів, характеризується появою та продовженням формування зони некрозу, розширенням зони ішемії за рахунок

Рисунок 7

Субендокардіальна ішемія на протилежній електроду стінці — зубець T зниженої амплітуди або згладжений

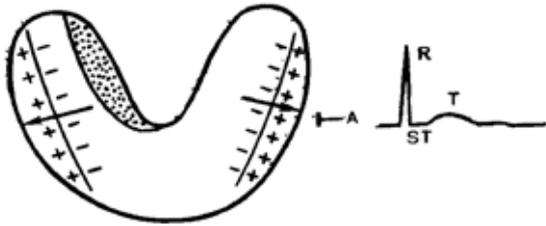


Рисунок 8

Трансмуральна ішемія на протилежній електроду стінці — зубець T високий позитивний

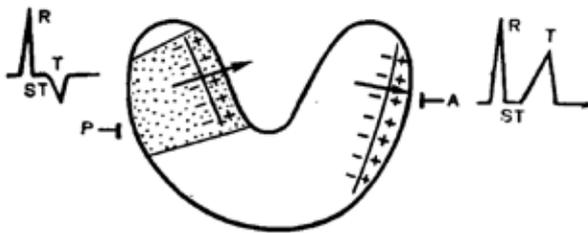


Рисунок 9

Електрод розташований на периферії зони трансмуральної ішемії — зубець T двофазний (+-) або згладжений

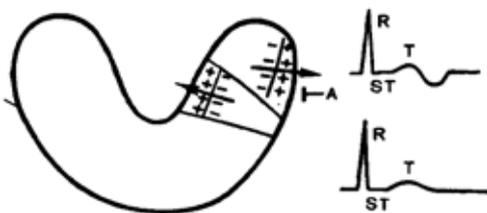


Рисунок 10

Стадія ушкодження

А — трансмуральне ушкодження під електродом (на ЕКГ — підйом сегмента ST у вигляді монофазної кривої, зубець R зменшеної амплітуди);

Б — у центрі зони ушкодження розташована зона некрозу (на ЕКГ — патологічний Q (QR або QS) та підйом сегмента ST у вигляді монофазної кривої)

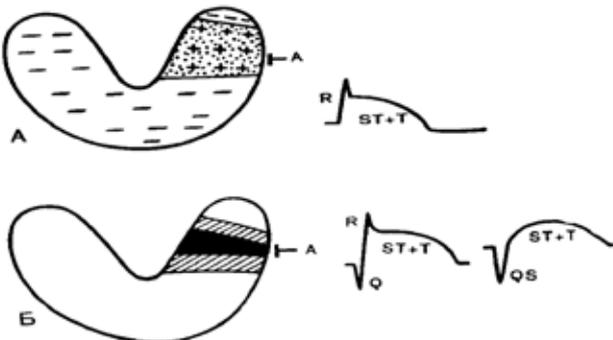


Рисунок 11

Варіанти зміщення сегмента ST при ушкодженні

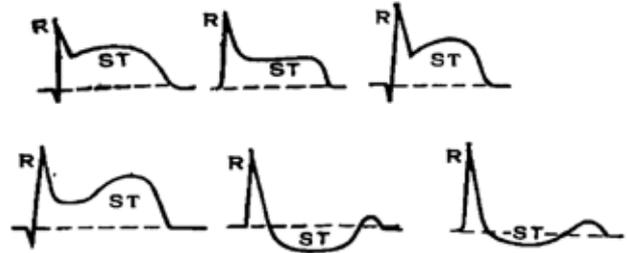


Рисунок 12

Субепікардіальне ушкодження під електродом — сегмент ST вище від ізолінії з дугою, оберненою випуклістю догори

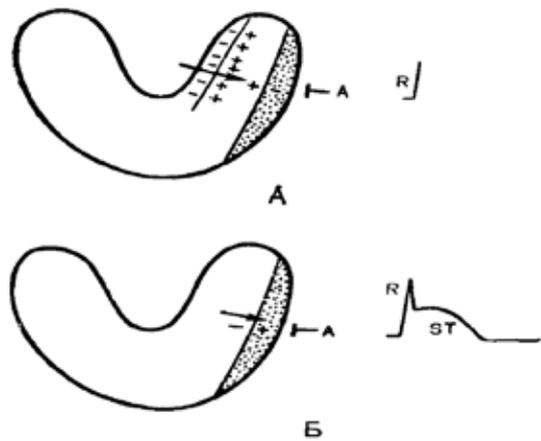


Рисунок 13

Субендокардіальне ушкодження під електродом — сегмент ST нижче від ізолінії з дугою, оберненою випуклістю донизу

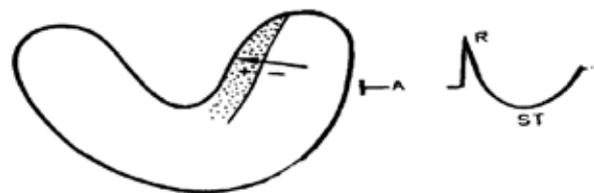


Рисунок 14

Трансмуральне ушкодження під електродом — сегмент ST вище від ізолінії з дугою, оберненою випуклістю догори



зменшення зони пошкодження. На ЕКГ у відведеннях над зоною інфаркту з'являється або поглиблюється патологічний зубець Q, сегмент ST поступово наближається до ізоїнії, починає формуватися негативний зубець T. У частини хворих підйом сегмента ST зберігається тривало, інколи — більше ніж три тижні, переважно це хворі з поширеними або трансмуральними передніми інфарктами, які асоціюються з несприятливим перебігом хвороби та формуванням аневризми ЛШ. Одночасно виявляють реципрокні зміни в протилежних відведеннях у вигляді збільшення амплітуди та тривалості зубця R, зміщення сегмента ST нижче від ізоїнії і високого «коронарного» зубця T (рис. 15).

Стадія IV інфаркту міокарда — підгостра. Характеризується наявністю зон некрозу та ішемії. На ЕКГ сегмент ST повертається до ізоїнії. Зубець Q у цій стадії вже повністю сформований, і чітко визначаються відведення, за якими можна судити про локалізацію інфаркту. Остаточно формується глибокий, симетричний, загострений зубець T (рис. 16A). Можуть спостерігатися також динамічні зміни зубця T, зменшення його амплітуди під кінець цієї стадії (рис. 16Б). Тривалість підгострої стадії становить від 3 тижнів до 3 місяців (рис. 17).

Стадія V інфаркту міокарда — рубцювання. Характеризується утворенням рубця на місці інфаркту. На ЕКГ зберігається патологічний зубець Q (QR або QS), а сегмент ST залишається на ізоїнії, зубець T позитивний, знижений, згладжений або слабовід'ємний (рис. 18). Поглиблення зубця T у рубцевій стадії може свідчити про ішемію міокарда в зоні рубця.

Локалізацію ІМ визначають за електрокардіографічними відведеннями, у яких спостерігають характерні вогнищеві зміни. Крім того, дані ЕКГ дають змогу попередньо визначити коронарну артерію, тромбоз якої міг стати причиною ІМ. Така оцінка важлива для прогнозування перебігу та ускладнень ІМ.

За локалізацією розрізняють:

- ІМ лівого шлуночка:
 - передній;
 - передньоперегородковий (рис. 20);
 - перегородковий (рис. 21);
 - верхівковий (рис. 21);
 - боковий;
 - передньобоковий;
 - задньодіафрагмальний або нижній (рис. 22);
 - задньобазальний або задній;
 - задньобоковий;
 - передньозадній.

Рисунок 15

Гостра стадія: а — зона некрозу, б — зона ушкодження, в — зона ішемії

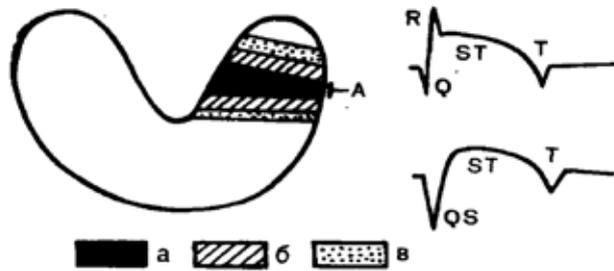


Рисунок 16

Підгостра стадія: А — гігантський від'ємний симетричний зубець T; Б — зменшення амплітуди від'ємного зубця T

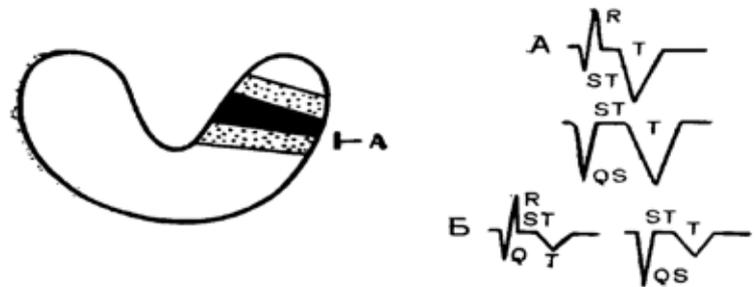


Рисунок 17

Передньобоковий інфаркт міокарда, підгостра стадія



Рисунок 18

Стадія рубцювання

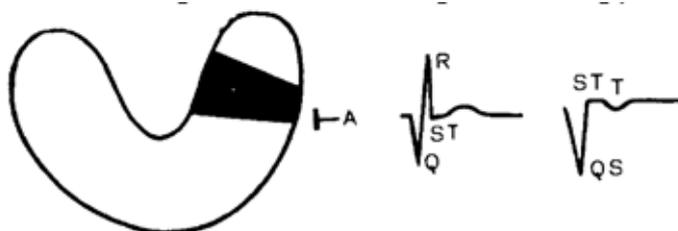


Рисунок 19

Зміни ЕКГ при нетрансмуральному і трансмуральному інфаркті міокарда, де: А — давність до 3 діб; Б — до 2-3 тижнів; В — більше ніж 3 тижні; Г — рубцева стадія

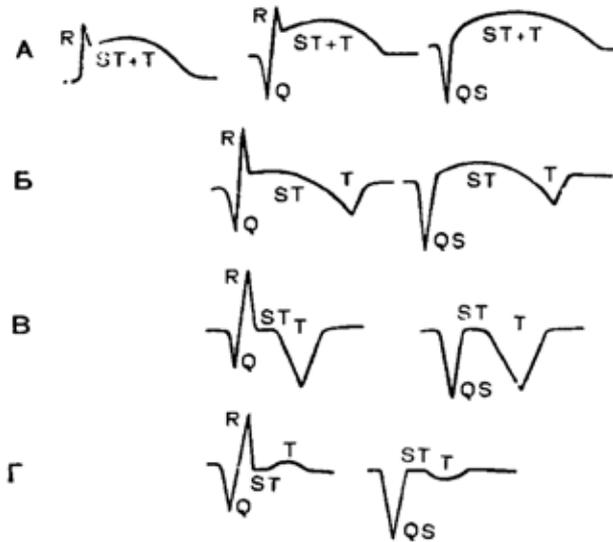


Рисунок 20

Гострий інфаркт міокарда передньоперегородковий, стадія ушкодження

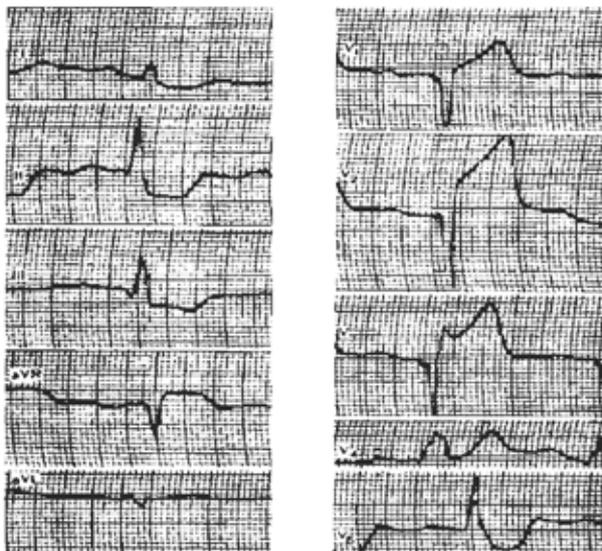
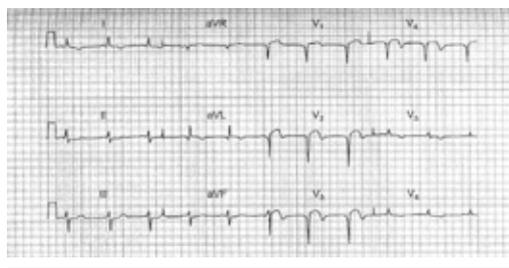


Рисунок 21

Гострий інфаркт міокарда передньої стінки ЛШ (перегородка, верхівка)



2. ІМ правого шлуночка.
3. ІМ передсердь.

Інфаркт міокарда правого шлуночка зазвичай поєднується з ІМ задньої стінки ЛШ. Переважно ураження міокарда поширюється на задню стінку правого шлуночка, значно рідше — на бокову або навіть передню його стінку. Клінічно інфаркт міокарда правого шлуночка проявляється ознаками вираженої правошлуночкової серцевої недостатності. Запідозрити його можливо, якщо на тлі ознак задньодіафрагмального або заднього інфаркту міокарда у відведенні V_1 , рідше — у V_1-V_2 реєструється елевация сегмента ST із випуклістю догори в поєднанні з негативними зубцями Т. Прямі ознаки ІМ правого шлуночка (зникнення зубця R, поява зубців Q і підйом сегмента ST дугою догори) виявляють у відведеннях V_3R-V_6R . Реципрокні зміни інфаркту міокарда правого шлуночка інколи реєструються у відведеннях V_7-V_9 , якщо немає ушкодження задньобазальної стінки ЛШ.

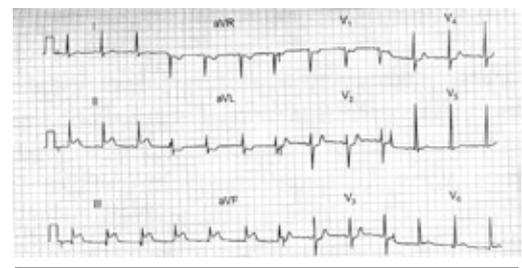
Ускладнення інфаркту міокарда. Лише в 1/4 випадків ІМ перебігає без ускладнень. У гострий період найчастіше виникають аритмії, гостра серцева недостатність, кардіогенний шок, емболії в малому і великому колах кровообігу, гостра аневризма серця, розрив міокарда, постінфарктний синдром (Дреслера).

Дуже часто (у 80-95% випадків) ІМ ускладнюється порушеннями ритму: пароксизмами миготливої аритмії, суправентрикулярної тахікардії, тріпотінням передсердь, екстрасистолією, шлуночковою тахікардією, повною поперечною блокадою тощо. Найбільш загрозливим порушенням ритму серця є фібриляція шлуночків. Клінічна картина характеризується відсутністю свідомості, зникненням пульсу. Артеріальний тиск при цьому не визначається, тони серця не вислуховуються.

Тяжким і раннім ускладненням ІМ є кардіогенний шок, який частіше виникає при трансмуральних інфарктах, коли зона акінезії займає понад 25% площі лівого шлуночка. За

Рисунок 22

Гострий інфаркт міокарда задньодіафрагмальний



класифікацією Є.І. Чазова (1971) розрізняють 4 форми кардіогенного шоку: рефлекторний, істинний, аритмічний та ареактивний. Окремо розрізняють кардіогенний шок при розриві серця.

Гостра серцева недостатність найчастіше виникає внаслідок поширеного трансмурального ІМ, гострої аневризми серця, порушень ритму. Перебігає вона за типом лівошлуночної недостатності і проявляється нападами серцевої астми і набряку легень (ядуха, тахіпное, ортопное, тахікардія, кашель із виділенням рожевого пінистого харкотиння, клекочуче дихання).

Тромбоемболічні ускладнення частіше уражають легеневу артерію та її гілки, мезентеріальні артерії, артерії нижніх кінцівок і нирок із розвитком відповідної клініки. Частота їх виникнення на сьогодні зменшилась від 28-32 до 5% завдяки проведенню адекватної тромболітичної та антикоагулянтної терапії. Підвищений ризик тромбоемболій мають хворі похилого віку, з флеботромбозами нижніх кінцівок, хронічною серцево-судинною недостатністю тощо.

Одним із небезпечних ускладнень гострого інфаркту, який практично завжди закінчується смертю хворого, є розрив серця. Розриви спостерігаються у 2,5-8% хворих на ІМ і частіше виникають протягом перших 5-7 діб ІМ.

Синдром Дреслера. Розвивається в 3-4% хворих на 2-8-му тижні після перенесеного ІМ. Його виникнення зумовлено автоімунними механізмами: продукування антитіл до кардіальних автоантигенів. Розрізняють типовий, атипичний і малосимптомний синдром Дреслера.

Приблизно в 5-10% хворих перебіг трансмурального ІМ, частіше передньої локалізації, ускладнюється розвитком аневризми лівого шлуночка.

У 60-70% випадків аневризми ускладнюється тромбоемболією, який клінічно виявляється тривалою субфебрильною температурою, що не зникає після призначення антибіотиків, пітливістю, тахікардією, лейкоцитозом, підвищенням ШОЕ, тромбоемболіями в органи великого кола кровообігу.

В окремих випадках у перші дні ІМ розвиваються гострий парез шлунково-кишкового тракту (здуття живота, блювота, болючість при пальпації, відсутність перистальтики і стільця), ерозії і виразки кишківника та шлунка, які ускладнюються кровотечами (біль у животі, блювотні маси кольору кавової гущі, дьогтеподібний стілець, загальні симптоми внутрішньої кровотечі), атонія сечового міхура, психози.

Розлади психіки зазвичай розвиваються на першому тижні ІМ, що зумовлюється порушенням церебральної гемодинаміки, гіпоксемією і впливом на мозок продуктів розпаду некротичного вогнища в міокарді.

Рецидивуючий і повторний ІМ виникає приблизно в 67% хворих у термін до 2 років після першого ІМ. Вони можуть бути як великовогнищевими, так і дрібновогнищевими.

Лікування інфаркту міокарда. До впровадження в практику блоків реанімації та інтенсивної терапії летальність від інфаркту міокарда була вища за 30%.

Впровадження на початку 60-х років ПІТ знизило летальність до 20% за рахунок виявлення і лікування шлуночкових аритмій.

Використання тромболітичної терапії та аспірину в 50-80-х роках стало революційною подією — знижує летальність до 15-17%.

На початку 90-х років починають застосовувати фармакологічні лікарські засоби (нітрати, β-блокатори, статини) — це знижує летальність до 11-15%.

Застосування НМГ, клопідогрелю, блокаторів IIb/IIIa, рання ангіопластика та стентування (наприкінці 90-х — на початку 2000 рр.) зменшує смертність до 9-14%. У разі призначення прасугрелю, тикагрелору, фондапаринкусу, при фармако-інвазивному підході — летальність становить 5-8%.

Основною стратегією лікування інфаркту міокарда є реперфузійна терапія із стентуванням коронарних артерій, яку необхідно провести якнайшвидше.

На етапі першого медичного контакту діагноз «гострий коронарний синдром із підйомом сегмента ST» має бути встановлений найближчим часом, в ідеалі протягом перших 30 хвилин.

Реперфузія (механічна чи фармакологічна) повинна бути виконана в перші 12 год від появи симптомів.

Пріоритетною є стратегія негайного транспортування пацієнта із STEMI до центру, де виконується первинне ЧКВ у безперервному режимі (24 год на добу й 7 днів на тиждень).

Пацієнти, госпіталізовані до лікарень, де не проводиться ЧКВ, повинні бути негайно перенаправлені до центрів, де виконується ця процедура. Якщо очікуваний період «двері-балон» становить менше ніж 2 год, фібринолітики вводяться не повинні. Коли ж цей період становить понад 2 год, пацієнт повинен негайно отримати фібринолітичну терапію, після чого його слід перевести до центру з можливостями проведення ЧКВ. Фібриноліз, проведений протягом

6 год після розвитку ІМ, попереджує 30 смертей на 1000 пацієнтів. Ефективність тромболізу залежить від часу його проведення. За даними Morrison Letal (2013), проведення тромболізу в 6000 тис. хворих на догоспітальному етапі знижує смертність на 17%.

У випадку неефективного тромболізу (проте не пізніше ніж у перші 12 год від початку захворювання) доцільно провести «рятівне» ЧКВ. Тромболізіс розцінюється неефективним, якщо через 60-90 хв від початку процедури елевация сегмента ST зменшилась менше ніж на 50%. Більш точно ефективність тромболітичної терапії можна оцінити за допомогою коронарографії, яку, однак, небажано робити протягом щонайменше 3 год від початку тромболізу.

Після 12 год із моменту розвитку захворювання питання доцільності проведення реперфузії, а саме ЧКВ, вирішується за наявності клінічних і/або електрокардіографічних ознак прогресування ішемії міокарда з урахуванням ступеня ризику пацієнта.

Пацієнтам без наявності больового синдрому, без індукованої ішемії та зі стійкою оклюзією коронарної артерії через 3 і більше діб від початку розвитку захворювання і до 28-ї доби не слід проводити ЧКВ.

Рання реваскуляризація за допомогою ЧКВ є рекомендованою стратегією у випадку кардіогенного шоку. Оптимальним варіантом є проведення ранньої реперфузії, однак часові ліміти між виникненням симптомів і реваскуляризацією (ЧКВ) у пацієнтів із кардіогенним шоком не встановлюються, навіть у випадку попередньо проведеної фібринолітичної терапії. При цьому рекомендованим є усунення всіх критичних стенозів великих епікардіальних судин.

Найкращим варіантом є проведення **тромболізу** вже на догоспітальному етапі, оптимально — протягом 30 хв із моменту першого контакту «швидкої» з пацієнтом. Якщо ж тромболітичну терапію в догоспітальному періоді виконати не вдається, тромболізіс розпочинають в умовах стаціонару; рекомендований термін — протягом 30 хв із моменту госпіталізації. На сьогодні є тромболітичний препарат металізе, який вводиться в/в струминно.

Показання до реперфузійної терапії:

- STEMI терміном менше ніж 12 годин;
- нова блокада лівої ніжки пучка Гісса;
- за наявності ішемії, за груднинного болю, змін на ЕКГ, якщо навіть із моменту розвитку симптомів ГКС минуло понад 12 годин.

При проведенні тромболітичної терапії зменшується розмір інфаркту міокарда, покращується функція лівого шлуночка, зменшується частота розвитку аневризми, зменшуються внутрішні та зовнішні розриви, зменшується частота та розвиток дисфункції лівого шлуночка, зменшується частота шлуночкових тахікардій.

Тромболітичні препарати:

1. Стрептокіназа 1,500 000 од.
2. Стрептодеказа 3,000 000 од.
3. Тканинний активатор плазміногену.
4. Альтеплаза.
5. Урокіназа 1,500 000 од.
6. Тромбовазин 40 мг.

Протипоказання до тромболізу: кровотечі, пухлини мозку, гострі порушення мозкового кровообігу, артеріальна гіпертензія (200/120 мм рт. ст.), геморагічні діатези.

Недоліками тромболізу є відсутність реперфузії, реоклюзія — реінфаркт, відновлення стенокардії.

Ускладнення тромболізу: кровотечі, інсульт, алергічні реакції, гіпотензія, реперфузійні аритмії.

Медикаментозне лікування інфаркту міокарда:

1. Зменшення болю, задишки, збудження:
 - а) наркотичні засоби — морфін 4-10 мг в/в;
 - б) нітрати в/в;
 - в) транквілізатори;
 - г) кисень.
2. Антикоагулянтна терапія (енноксипарин, нефракціонований гепарин, фондапаринукс) — табл. 4.
3. Антитромбоцитарна терапія (аспірин, клопідогрель, тикагрелор, прасугрель) — табл. 5.
4. Інгібітори АПФ (периндоприл, раміприл) або блокатори рецепторів ангіотензину II першого типу (ірбесартан, валсартан, телмісартан).
5. Статини.
6. Бета-адреноблокатори без внутрішньої симпатоміметичної активності.
7. Блокатори кальцієвих каналів.
8. Лікарські засоби з мембранопротекторними властивостями (глюкозо-інсуліново-калієва суміш, кварцетин, триметазидин, фосфокреатинін).

Показання для застосування нітратів:

- гострий інфаркт міокарда, у тому числі з ознаками серцевої недостатності та при неефективності іншої терапії;
- хронічна серцева недостатність із нормальним або високим тиском наповнення лівого шлуночка;

- гостра серцева недостатність;
- нестабільна стенокардія напруження;
- стабільна стенокардія.

Обґрунтування переваг раннього використання нітратів при ГІМ: зниження смертності, зменшення зони інфаркту, позитивна динаміка АТ, відсутність ранніх проявів СН, значне покращення фракції викиду.

Протипоказання до антикоагулянтів: виразкова хвороба шлунка та 12-палої кишки, геморагічні діатези, інфекційні ендокардити, кавернозний туберкульоз (бронхоектатична хвороба), хвороби нирок із гематурією, аневризми серця, висока гіпертензія.

Класифікація антиагрегантних препаратів

- 1) Інгібітори циклооксигенази (нестероїдні препарати: ацетилсаліцилова кислота, індометацин, бруксен, кетазон, напроксен тощо).
- 2) Інгібітори фосфодіестерази ЦАПФ і аденілатциклази (дипіридамом, тиклопідин, рекорнал, трентал тощо).
- 3) Селективні інгібітори тромбоксансинтетази (похідні імідазолу).
- 4) Стимулятори синтезу простагліну (похідні піразоліну, пентоксифілін, кальцитонін; ангіотензин II, деривати кумарину і нікотинової кислоти).
- 5) Антагоністи кальцію (верапаміл, ніфедипін, ділтіазем).
- 6) Простаноїди (простаглілін, у тому числі синтетичні аналоги простагліндина E₂ і D₂).
- 7) Інгібітори звільнення тромбоцитарних компонентів (вазоактивні препарати: сулоктидил, пірацетам).

Антиагреганти блокують агрегацію тромбоцитів і еритроцитів. Основною мішенню цих препаратів є циклооксигеназа, тромбоксан і простаглілінсинтетаза тромбоцитів і судинної стінки.

Характеристика кверцетину (корвітин):

- кардіопротектор нового покоління;
- перша у світі водорозчинна форма кверцетину;
- оптимальний вплив на патогенетичні механізми ІХС;
- добра переносимість;
- зручний спосіб введення;
- не впливає на артеріальний тиск та частоту серцевих скорочень.

Профілактика ІМ:

1. Усунення чи зменшення впливу основних факторів ризику:
 - нормалізація артеріального тиску;
 - корекція ліпідного спектра крові;
 - цукровий діабет;

Таблиця 4

Антикоагулянти при реваскуляризації міокарда

Антикоагулянти для ЧКВ	
НФГ	Болюс 70-100 ОД/кг в/в, якщо введення інгібіторів глікопротеїну IIb/IIIa не планується Болюс 50-700Д/кг в/в, якщо вводиться разом з інгібіторами глікопротеїну IIb/IIIa
Еноксипарин	0,5 мг/кг в/в болюсно
Бівалірудин	0,75 мг/кг в/в болюсно, потім в/в інфузія зі швидкістю 1,75 мг/кг/год до максимум 4 год після процедури, відповідно до клінічної картини
Пероральні антикоагулянти (супутня терапія після ЧКВ)	
АВК	Доза залежно від показників МНО і клінічних проявів
Апіксабан	Підтримувальна доза 5 або 2,5 мг 2 рази на добу
Дабігатран	Підтримувальна доза 150 або 110 мг 2 рази на добу
Едоксабан	Підтримувальна доза 60 або 30 мг на добу
Ривароксабан	Підтримувальна доза 20 або 15 мг на добу, а також 2,5 мг 2 рази на добу

Таблиця 5

Антиагреганти при реваскуляризації міокарда

АСК	Навантажувальна доза — 150-300 мг <i>per os</i> або 75-150 мг в/в (якщо неможливий прийом <i>per os</i>), потім підтримувальна доза 75-100 мг/добу
Клопідогрель	Навантажувальна доза — 600 мг <i>per os</i> , потім підтримувальна доза 75 мг/добу
Прасугрель	Навантажувальна доза — 60 мг <i>per os</i> , потім підтримувальна доза 10 мг/добу. Для хворих із масою тіла <60 кг рекомендується підтримувальна доза 5 мг/добу. Хворим, старшим від 75 років, прийом прасугрелю не рекомендується, проте якщо лікування прасугрелем необхідне, тоді використовують дозу 5 мг/добу
Тикагрелор	Навантажувальна доза — 180 мг <i>per os</i> , потім підтримувальна доза 90 мг 2 рази на добу
Абциксимаб	Болюс 0,25 мг/кг та інфузія зі швидкістю 0,125 мкг/кг/хв (щонайбільше 10 мкг/хв) протягом 12 год
Ептифібатид	Подвійний болюс 180 мкг/кг в/в (з інтервалом 10 хв), потім інфузія зі швидкістю 2,0 мкг/кг/хв протягом щонайбільше 18 год
Тирофібан	Болюс 25 мкг/кг протягом 3 хв в/в, потім інфузія зі швидкістю 0,15 мкг/кг/хв протягом щонайбільше 18 год
Кангрелор	Болюс 30 мкг/кг в/в, потім інфузія зі швидкістю 4 мкг/кг/хв протягом 2 год або протягом процедури (залежно який період довший)

- куріння — припинення куріння знижує смертність протягом наступних декількох років більше ніж у 2 рази;
- дієта й харчові добавки: середземноморська дієта з малою кількістю насичених жирів, значним вмістом поліненасичених

- жирів, фруктів та овочів. Додавання до дієти омега-3-поліненасичених жирів; харчові добавки, які містять харчову клітковину; призначення фолієвої кислоти доцільне при підвищенні в крові вмісту цистеїну;
- недостатня фізична активність;
 - ожиріння.
2. Одна із важливих складових профілактики гострого ІМ — кваліфіковане лікування хворих із встановленим діагнозом стенокардії і коронарного атеросклерозу:
- антитромбоцитарна й антикоагулянтна терапія;
 - β-адреноблокатори — знижують летальність та ймовірність реінфаркту після перенесеного гострого ІМ на 20-25%;
 - антагоністи кальцію; верапаміл і дилтіазем запобігають реінфаркту і смерті;
 - інгібітори АПФ;
 - ліпідознижувальна терапія.
- Отже, вчасно діагностований інфаркт міокарда та проведене ефективне лікування покращує перебіг захворювання, знижує смертність і ризик розвитку ускладнень.

Список використаної літератури

1. Орлов ВН. *Руководство по электрокардиографии. М.: МИА, 2003:526.*
2. *Рекомендації Асоціації кардіологів України щодо ведення пацієнтів з гострим коронарним синдромом з елевацією сегмента ST. Укр. кард. журнал. 2017. Додаток 3.*
3. *ACCF/AHA Guideline for the Management of ST Elevation Myocardial Infarction. A Report of the American College of cardiology Foundation. American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Circulation. 2013;127:362-465.*

СПАДКОЄМНІСТЬ ТРАДИЦІЙ КИЇВСЬКОЇ ШКОЛИ ВНУТРІШНЬОЇ МЕДИЦИНИ (частина 1)

I.M. Dzeman

*ННЦ «Інститут біології та медицини» Київського національного університету
імені Тараса Шевченка*

Резюме. У статті відстежено захоплюючу історію становлення та спадкоємності традицій Київської школи терапевтів. У першій частині висвітлено заснування клінічного викладання внутрішньої медицини на медичному факультеті Університету святого Володимира Ф.С. Цицуриним і продовження закладених ним педагогічних практик на кафедрах внутрішньої медицини Київського медичного інституту та терапевтичній клініці В.М. Іванова.

Ключові слова: Київська школа внутрішньої медицини, клінічне викладання, Ф.С. Цицурин, В.М. Іванов.

Succession of Kyiv internal medicine school traditions (part 1)

I.M. Dzeman

*Department of Internal Medicine of the Educational and Scientific Center «Institute of
Biology and Medicine» of Taras Shevchenko National University of Kyiv*

Abstract. The article tracked breathtaking story of establishment and traditions heritage of Kyiv internal medicine school. First part describes foundation of internal medicine clinical teaching at the medical faculty of the Imperial University of Saint Volodymyr by F.S. Tsyturin and continuation of laid by him pedagogical practices at internal medicine departments of Kyiv medical institute and V.M. Ivanov's clinic.

Keywords: Kyiv internal medicine school, clinical teaching, F.S. Tsyturin, V.M. Ivanov.



DOI: 10.31793/2709-7404.2021.2-3.63

© I.M. Dzeman

Надійшла до редакції 16.09.2021

Адреса для листування
(Correspondence): ННЦ «Інститут
біології та медицини» Київського
національного університету
імені Тараса Шевченка, проспект
Академіка Глушкова, 2, м. Київ-022,
03022, Україна. E-mail: zdovado@ukr.net



Емблема терапевтичної клініки імені академіка В.М. Іванова

Кафедру внутрішньої медицини Навчально-наукового центру «Інститут біології та медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка засновано у 2020 році. Більшість її співробітників є вихованцями наукової школи терапевтичної клініки імені академіка Вадима Миколайовича Іванова [1]. Від заснування (1934 рік) й до сьогодні її основною базою, попри часті зміни профілю та, відповідно, назв кафедр, постійно залишалась Київська лікарня для обслуговування водників (нині — ДЗ «Республіканська клінічна лікарня МОЗ України») [1, 2]. Почесне ім'я її засновника, одного із найближчих учнів корифея української внутрішньої медицини Феофіла Гавриловича Яновського, академіка АН УРСР та АМН СРСР В.М. Іванова цій знаменитій вітчизняній терапевтичній клініці було присвоєно 28 лютого 1962 року Постановою Ради Міністрів УРСР № 212. Зірковою плеядою її співробітників та вихованців зроблено вагомий внесок у розвиток системи охорони здоров'я. Серед них такі легендарні постаті вітчизняної медичної школи, як доцент Є.Б. Букреев (товариш М.О. Булгакова по навчанню, чудовий лікар та клініцист, якого знав весь Київ); інтерн та аспірант клініки Д.Ф. Чеботарьов — професор, академік НАН України та Росії, головний терапевт Міністерства охорони здоров'я України, директор Інституту геронтології та геріатрії Національної академії медичних наук України; Г.Й. Бурчинський — завідувач терапевтичних кафедр Національного медичного університету, лауреат Державної премії та заслужений діяч науки України, з 1970 по 1987 рік — голова Українського наукового товариства терапевтів; аспірант клініки Є.Л. Ревуцький — за життя В.М. Іванова його незмінний заступник по відділу клінічної фізіології Науково-дослідного інституту фізіології ім. акад. О.О. Богомольця, що працював на базі клініки, з 1973 по 1988 рік — завідувач кафедри терапії медико-профілактичного факультету Національного медичного університету; професор М.Ф. Скопиченко, головний терапевт 4-го Головного управління МОЗ УРСР; академік АМН України Л.А. Пиріг, засновник та завідувач кафедри нефрології НМАПО імені П.Л. Шупика, президент Світової федерації українських лікарських товариств та Всеукраїнського лікарського товариства; професор Т.Д. Никула — завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Національного медичного університету, заслужений діяч науки і техніки України, лауреат Державної премії України в галузі науки і техніки. Зрештою, перелік

відомих та популярних (а то вже й призабутих у сьогоднішній день) вихованців цієї визначної школи вчених-інтерністів України становить не один десяток непересічних особистостей [1]. І ось саме вихованцями цієї популярної та відомої в Україні й далеко за її теренами академічної терапевтичної школи В.М. Іванова на вимогу сьогоднішнього в Київському національному університеті імені Тараса Шевченка відновлено традицію викладання внутрішньої медицини і започатковано підготовку фахівців за спеціальністю «222 Медицина». Ця знаменна подія має звияжний, захопливий та сакральний історичний контекст. Через 100 років вихованці Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, які є спадкоємцями традицій кафедр терапії Київського університету св. Володимира, відновили у своїй історичній Alma mater викладання внутрішньої медицини.

Викладання внутрішньої медицини в Київському університеті святого Володимира (сьогодні Київський національний університет імені Тараса Шевченка) здійснювалось протягом майже 80 років. Із 1841 по 1920 рік медичний факультет перебував у складі Київського університету св. Володимира, поки не був виокремлений як Київський медичний інститут (зараз Національний медичний університет імені О.О. Богомольця). Історія безпосереднього заснування викладання внутрішньої медицини в Київському університеті св. Володимира бере свій початок із 1844 року. Короткочасно початкові потреби навчального процесу забезпечувала об'єднана кафедра загальної терапії та лікарського красномовства з курсами токсикології, мінеральних вод і рецептури, яку в 1842 році за дорученням Ради Університету тимчасово організував професор М.І. Козлов (завідувач кафедри фізіологічної анатомії з мікрографією). Заснувати та очолити окрему кафедру внутрішньої медицини спочатку було запропоновано Августу-Фрідріху Мерінгу (старшому брату майбутнього відомого київського професора-терапевта Ф.Ф. Мерінга, який у той час був особистим лікарем київського генерал-губернатора Бібікова Д.Г.). Та він категорично відмовився від цієї посади. Будучи досвідченим лікарем-практиком старої школи, Август-Фрідріх резонно зважив, що на зломі становлення у внутрішній медицині напрямку клініко-анатомічного дослідного порівняння недостатньо володіє знаннями щодо нової методології. Усі тяготи організаційної й первинної навчально-методичної роботи із заснування клінічного викладання внутрішньої медицини



Ф. С. Цициринг.

на новоствореному факультеті Київського університету випали на долю славного уродженця Слобожанщини, першого київського професора-терапевта Федора Степановича Цицирина [3]. Він був єдиним, хто на той час в Університеті св. Володимира мав для цього належну фахову підготовку. Цей вихованець медичного факультету Харківського університету та Професорського інституту Дерптського університету не мав високих покровителів і спадкового високого аристократичного родоуду. Зате він мав шляхетну лицарську вдачу козацького роду та неймовірну жагу до знань, а ще був одержимим у науково-дослідному пізнанні. Він пройшов ретельний вишкіл у провідних університетських клініках Європи у визначних інтерністів Йоганна Лукаса Шонлейна, Йозефа Шкоди, Габріеля Андрала, Жана Батіста Буйо, Огюста Франсуа Шомеля, Армана Труссо та інших видатних клініцистів.

1 листопада 1844 року професор Ф.С. Цицирін заснував у північній частині новозбудованої будівлі Головного («Червоного») корпусу університету терапевтичну клініку на 16 ліжок та першу кафедру внутрішньої медицини. Федору Степановичу довелось перші три роки впроваджувати викладання внутрішньої медицини як на кафедрі загальної терапії та семіотики, так і приватної патології та терапії (за сумісництвом) [4, 5]. Його лекції користувалися великою популярністю в студентів та лікарів. Лекція першого київського професора-терапевта «Вступ у курс приватної терапії, семіотики



та клініки внутрішніх хвороб» [6, 7] із позиції історичної ретроспективи визнана як «документ вражаючої сили, маніфест медицини, що вступила в природничо-наукову епоху своєї історії». Для становлення клінічного мислення інтерніста вона залишається актуальною і на сьогодні.

Ординарний професор-терапевт Ф.С. Цицирін заклав традиції викладання терапії на медичному факультеті та, відповідно, й наріжний камінь у фундамент Київської школи терапевтів. Він заснував першу київську терапевтичну наукову школу. Серед його відомих учнів випускники та співробітники Імператорського



Мацон Юлій-Фердинанд Іванович



Горецький Людвіг Казимірович



Людвіг-Карл Адольфович Маровський

Університету св. Володимира доктори медицини А.І. Слободзінській, Ю.-Ф.І. Мацон, Л.К. Горецький, Л.-К.А. Маровський. Виконані ними під керівництвом Федора Степановича докторські дисертації безпосередньо започаткували традиційні для Київської школи внутрішньої медицини напрямки наукових досліджень у пульмонології та нефрології. Перший київський професор-терапевт є одним із засновників університетської медичної бібліотеки і подарував їй понад 2 тисячі своїх книг.

13 років ординарний професор Цицурін Федір Степанович був незмінним керівником кафедри та університетської клініки. Та в 1857 році стався різкий поворот на його життєвому шляху. Під час перебування в Кисві імператор Олександр II особисто призначає його Президентом запланованої до відкриття Варшавської медико-хірургічної академії. І в подальшому блискучому та обдарованому талантом інтерністу довелося працювати в постійному режимі «кризис-менеджера» у вирішенні кардинальних завдань медичної галузі імперії щодо оптимальної розбудови її організаційних засад. Дипломатичність, досвід клінічної практики, неймовірна працездатність, ретельність і визначний організаторський хист Ф.С. Цицуріна забезпечили успіх здійснюваної ним із 1862 по 1867 рік на посаді директора Департаменту реорганізації військової медицини Російської імперії. Здійснювати реформування військової медицини фактично штучно кооптованому на управлінський олімп Федору Степановичу було не просто. Суттєво не змінило ситуації зі сприйняттям професора-терапевта Ф.С. Цицуріна на управлінському олімпі як «чужака» й отримання ним у 1863 році звання почесного, а в 1865 році — штатного лейб-медика Імператорського двору та дійсного тайного радника. Талант Федора Степановича як вченого, дослідника та медика-науковця, що так яскраво і багатообіцяюче у своєму творчому злеті спалахнув у київський період, за реалій Російської імперії не мав жодних шансів бути належним чином реалізованим. А перебуваючи на вершині управлінського олімпу системи охорони здоров'я Російської імперії, Федір Степанович не просто цікавився київськими справами, а до кінця своїх днів усіяло сприяв подальшому становленню Київської школи внутрішньої медицини. Він намагався щороку відпочивати у своєму маєтку, у Татарівці на Чернігівщині. Після плідної діяльності з реформування військової медичної служби 29 січня 1867 року Федір Степанович отримав

призначення управителя придворною медичною частиною Імператорського двору й успішно очолював її аж до 1882 року. Свою життєву звитягу перший київський професор-терапевт Федір Степанович Цицурін закінчив 19 грудня 1895 року в Петербурзі.

Упродовж майже двох сторіч засновані в Університеті св. Володимира першим київським професором-терапевтом Ф.С. Цицуріном кафедри внутрішньої медицини зазнали багатьох організаційних трансформацій. Серед загалу вони є відомими як кафедри факультетської терапії (нині — внутрішньої медицини № 1) та шпитальної терапії № 1 (нині — внутрішньої медицини № 2) Національного медичного університету імені О.О. Богомольця [5, 8]. Закладені Родоначалником традиції викладання внутрішньої медицини знайшли своє гідне продовження як у функціонуванні безпосередньо ним заснованих кафедр, так і новостворених. Та насамперед це стосується діяльності спадкоємців Федора Степановича на посаді очільників організованих ним кафедр внутрішньої медицини. Їх плідна діяльність на медичному факультеті Університету св. Володимира [9-14] наочно демонструє плідність закладеної першим київським професором-інтерністом Ф.С. Цицуріном традиції інтеграції в Київській школі внутрішньої медицини досягнень світових наукових терапевтичних шкіл. Сьогодні, вже з позиції історичної ретроспективи, можемо навести беззаперечний фактаж щедро ужинок Київської терапевтичної школи. Починаючи із середини XIX сторіччя на її зірковому небосхилі спалахують і незмінно зоріють здобутки клінічної медицини фундаментального значення: оригінальна концепція організації медичної освіти на засадах клінічної медицини, методична глибока ковшна пальпація органів черевної порожнини, вперше прижиттєво діагностований тромбоз вінцевих судин і детально описана його клінічна картина, вперше прижиттєво описаний інфаркт легені, встановлені механізми утворення бронхіальних зліпків у пацієнтів із захворюваннями серця, розроблена універсальна класифікація хронічної серцево-судинної недостатності, закладені гуманістичні засади медичної етики та деонтології, започаткування геронтології як науково-практичної галузі медицини тощо. А внесок у цю звитягу постатей, які мають безпосереднє відношення до становлення та розвитку терапевтичної клініки імені академіка Вадима Миколайовича Іванова внутрішньої медицини № 3 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, є визначним [1].

Перелік завідувачів кафедри терапевтичної клініки із семіотикою медичного факультету Університету св. Володимира. Сьогодні кафедра внутрішньої медицини № 1 НМУ імені О.О. Богомольця

- Проф. Цициурін Федір Степанович (1844-1857)
- Проф. Алфер'єв Сергій Петрович (1858-1864)
- Проф. Мерінг Фрідріх Фрідріхович (1865-1886)
- Проф. Чірков Василь Васильович (1886-1904)
- Проф. Образцов Василь Парменович (1904-1918)
- Проф. Вербицький Федір Васильович* (1918-1919)
- Проф. Зіверт Олександр-Альфред Карлович* (1920-1921)
- Проф. Ругкевич** Костянтин Мойсейович* (1921-1922)
- Акад. АН УРСР Яновський Феофіл Гаврилович (1921-1928)
- Акад. АН СРСР Стражеско Микола Дмитрович (1929-1952)
- Проф. Айзенберг Олександр Абрамович (1952-1958)
- Акад. АМН СРСР Іванов Вадим Миколайович (1958-1962)
- Проф. Бурчинський Георгій Йосипович (1962-1986)
- Проф. Передєрій В'ячеслав Григорович (1986-2016)
- Проф. Шипулін Вадим Петрович (2016 р. по сьогодні)

Перелік завідувачів кафедри приватної патології і терапії (з 1849 року — приватної патології і терапії в повному обсязі з госпітальною клінікою) медичного факультету Університету св. Володимира. Сьогодні кафедра внутрішньої медицини № 2 НМУ імені О.О. Богомольця

- Проф. Цициурін Федір Степанович* (1844-1846)
- Проф. Алфер'єв Сергей Петрович (1846-1857)
- Проф. Мерінг Федір Федорович (1857-1865)
- Проф. Мацон Юлій-Фердинанд Іванович* (1865-1866)
- Проф. Покровський Василь Тимофійович (1866-1877)
- Проф. Трітшель Карл Генріхович (1878-1903)
- Проф. Вагнер Конрад Едуардович (1904-1914)
- Проф. Яновський Феофіл Гаврилович (1914-1919)
- Проф. Виноградов Василь Васильович (1919-1927)
- Проф. Свенсон Микола Олександрович (1921-1927)



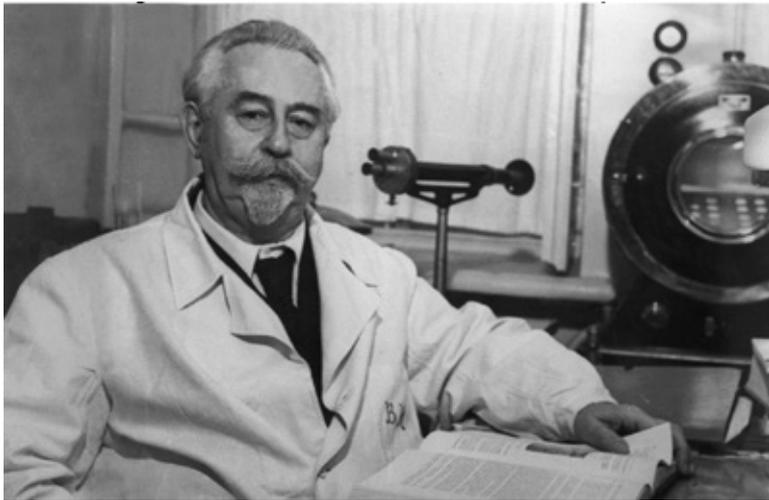
Академік Ф.Г. Яновський у колі своїх учнів, серед яких у першому ряді справа третій В.М. Іванов (1926 р.)



Академік В.М. Іванов із найближчими співробітниками та учнями: 1-й ряд: Р.А. Меєрзон, А.М. Литвиненко, В.М. Іванов, Є.Б. Букреєв, Д.Й. Гітіс; 2-й ряд: М.К. Новицька, Г.Й. Бурчинський, М. Герман, А.П. Пелешук, ординатори Київської обласної лікарні (1946 р.)

- Акад. АН УРСР Стражеско Микола Дмитрович (1927-1937***)
- Проф. Удінцев Федір Аристархович (1937-1951)
- Акад. АМН СРСР Іванов Вадим Миколайович (1951-1958)
- Проф. Айзенберг Олександр Абрамович (1958-1973)
- Чл.-кор. АМН СРСР Грицюк Олександр Йосипович (1973-1990)
- Чл.-кор. НАМН України Амосова Катерина Миколаївна (1990-2016)
- Доцент Мостбауер Галина Володимирівна (з 2016 р. по сьогодні).

* тимчасове завідування кафедрою та вичитка лекційного курсу;



Академік Вадим Миколайович Іванов

Наукова школа академіка В. М. Іванова

Кандидатські дисертації:

№ п/п	Автор	Назва дисертації	Рік
1.	Ракочі Г. А.	Синдром періодичної анемії	1937
2.	Срусаліш-ськині Л. М.	Лімфогранулематоз етіологія, клініка, діагностика, лікування	1937
3.	Григор'єв М. І.	Про вплив зміни на секреторну та моторну діяльність шлунку	1938
4.	Чеботарьов Д. Ф.	Про дисперсію шлунково-кишкового тракту	1938
5.	Бурчишаків Г. Й.	Механізми реакції зсідання еритроцитів та їх значення в клініці внутрішніх захворювань	1938
6.	Пелешук А. П.	Окислювально-відновні процеси при раку внутрішніх органів	1944
7.	Мерзотін Е. М.	Дотіво-мегаколон	1948
8.	Арунганів В. Ю.	Гастроїтози, їх класифікація та рентгендіагностика	1951
9.	Ревуцкіні С. Л.	Температура в стравоході, шлунку, дванадцятипалій кишці і початковому відділі тонкої кишки в людини поза травленням, натще	1953
10.	Саспенченко М. Ф.	Порушення функції печінки при раку внутрішніх органів	1954
11.	Мерзон Р. А.	Вплив меду на секреторну й рухову діяльність шлунка	1955
12.	Персидський В. Я.	Дія чаю, кави і какао на шлункову секрецію	1956
13.	Соловцова К. М.	Дія соку свіжих і квашених помідорів томатів і томатного консервованого соку на шлункову секрецію в людей	1959
14.	Касьяненко І. В.	Вплив молока, кислого молока, молочного сироватки й кефіру на секреторну й евакуаторну функції шлунка в людей при нормальній секреції і в різних порушеннях	1959
15.	Омельченко А. Т.	Вплив соку чорної редьки на жовчовиділення в людей і застосування його з дією деяких інших жовчогінних	1960
16.	Жуковський Л. І.	Хромоскопія шлунка і значення цього методу при деяких шлункових захворюваннях	1961
17.	Аплетова Н. Н.	Матеріали до вивчення водного обміну у хворих раком внутрішніх органів	1962
18.	Кондєпєво А. Г.	Вплив яблучного соку на секреторну і евакуаторну функції шлунка та жовчовиділення	1964
19.	Лягачівський І. Д.	Вплив розчинів соляної кислоти різної концентрації на зовнішньосекреторну функцію підшлункової залози	1964
20.	Кравченко О. І.	Порівняльне вивчення внутрішньо-шлункової температури при різних захворюваннях шлунка	1965
21.	Токова (Гуменна) Н. А.	Найближчі і віддалені результати лікування хворих гіпертонічною хворобою резервіном	1965

Докторські дисертації:

№ п/п	Автор	Назва дисертації	Рік
1.	Бурчишаків Г. Й.	Матеріали до вивчення нагноювальних захворювань легень	1959
2.	Пелешук А. П.	Вплив сну на секреторну й моторну функції шлунка	1962
3.	Ревуцкіні С. Л.	Клініко-фізіологічні обґрунтування застосування височастотної електротерапії при захворюваннях шлунка	1966

** у літературі натрапляємо на різні варіанти прізвища: Руткевич — Руткевич; та ім'я по батькові: Костянтин Мойсейович — Кость Мусійович.

В.М. Іванов — один з останніх представників Київської школи терапевтів, який слухав лекції її знаменитих основоположників В.П. Образцова та Ф.Г. Яновського. Він є одним з успішніших вихованців академічної школи корифея української терапії Феофіла Гавриловича Яновського. Вадим Миколайович не тільки проніс через все життя своє захоплення, любов та повагу до традицій клініки кафедри госпітальної терапії, якою завідував його Вчитель, а й примножив і розвинув їх у своїй школі [1, 15-17].

Академік В.М. Іванов згуртував навколо себе чисельний колектив однодумців та зумів створити на базі лікарні з обслуговування працівників водного транспорту сучасну терапевтичну клініку із чудово обладнаними лабораторіями. Перебуваючи в Києві на IV (1936 рік) з'їзді терапевтів, московський професор М.П. Кончаловський був приємно здивований модерним станом лікарні і високо оцінив її науково-дослідні можливості. Формуючи власну школу, В.М. Іванов у своїй науково-дослідній та практичній клінічній роботі суворо дотримувався гасла свого Великого Вчителя: «Як найближче до хворої людини» і спрямовував у цьому напрямку всю роботу клініки, у якій хворий був завжди на першому плані. Розпочате під безпосереднім керівництвом свого Вчителя, академіка Ф.Г. Яновського, вивчення патології верхніх відділів травного тракту було одним з основних напрямків діяльності очолюваної ним наукової школи.

Під керівництвом академіка В.М. Іванова було виконано й успішно захищено 3 докторських та 21 кандидатську дисертації. Очоливши в 1958 році кафедру факультетської терапії, розвиток якої увінчаний іменами В.П. Образцова, Ф.Г. Яновського та М.Д. Стражеска, Вадим Миколайович об'єднав їх досягнення в гастроентерології. Сформована ним школа творчо та широко розвинула здобутки своїх великих попередників у концепціях періодичної діяльності органів травлення, хронобіології та хронопатології їх діяльності, а в подальшому функціональних захворювань та вчення про рефлюксну хворобу [1, 18]. До досягнень школи В.М. Іванова слід віднести впровадження в клінічну практику томофлюорографії легень. В.М. Іванов започаткував оригінальний напрямок наукових досліджень в онкології з вивчення загальних (поряд із місцевими) змін в організмі людей при раку внутрішніх органів.

Цій проблемі, важливість якої на сьогодні є актуальною, у його науковій спадщині присвячено понад 10 робіт. В.М. Іванов особисто започатковує в подальшому традиційний для

його школи напрямок дослідження історії вітчизняної медицини. Його роботи з історії української терапії та онкології, спогади про його Вчителя Ф.Г. Яновського були піонерськими.

Список використаної літератури

1. Свінціцький АС. Феномен академічної школи Вадима Миколайовича Іванова [Текст] / АС. Свінціцький, МІ. Дзєман, ГВ. Шило. К.: Товариство «Знання» України, 2009;179. — ISBN 978-966-618-260-2
2. Дзєман ІМ. Від Євангелічної до Республіканської: столітній шлях становлення та розвитку рідної «лікарні водників» професора А.П. Пелешука/ ІМ. Дзєман // Практикуючий лікар. 2013;3:131-135.
3. Дзєман МІ. Цициурін Федір Степанович: погляд крізь сторіччя (дискурс про спадкоємність традицій клінічної медицини до 200-річного ювілею Родоначальника Київської школи терапевтів) / МІ. Дзєман. К.: Медкнига, 2015;228. (Серія «Класики медицини»). — ISBN 978-966-1597-25-8
4. Владимирский-Буданов МФ. История Императорского Университета св. Владимира [Текст] / МФ. Владимирский-Буданов. К.: Тип. Имп. ун-та св. Владимира, 1884;1:674.
5. Биографический словарь профессоров и преподавателей Императорского Университета св. Владимира (1834-1884) [Текст] / Сост. под ред. ВС. Иконников. К.: Тип. Ун-та Св. Владимира, 1884;860.
6. Цициуринь Э. Вступленіє въ курсъ частной терапіи, семіотики и клиники внутреннихъ болѣзней [Текст] / Э. Цициуринь. Журналъ Министерства Народнаго Просвѣщенія. 1845, ч. XLV, отдѣленіє II:130-168.
7. Цициуринь ФС. Вступ до курсу приватної терапії, семіотики та клініки внутрішніх захворювань (гармонізований варіант, адаптовано М. Дзєманом та А. Гладуном) [Текст] / ФС. Цициуринь. Практикуючий лікар. 2014;2:13-25.
8. Макаренко ІМ. Биографический словарь заведующих кафедрами и профессоров Киевского медицинского института (1841-1991) [Текст] / ІМ. Макаренко, ІМ. Полякова. К.: Здоров'я, 1991;160.
9. Дзєман МІ. Матеріали щодо історії становлення традицій клінічного викладання в Університеті Святого Володимира (частина 1) / МІ. Дзєман. Практикуючий лікар. 2016;5(2):60-72. — Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/PraktLik_2016_5_2_12.
10. Дзєман МІ. Матеріали щодо історії становлення традицій клінічного викладання внутрішньої медицини в Університеті святого Володимира (частина 2) / МІ. Дзєман. Практикуючий лікар. 2016;5(3):99-115. — Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/PraktLik_2016_5_3_21
11. Дзєман МІ. Матеріали щодо історії становлення традицій клінічного викладання внутрішньої медицини в Університеті святого Володимира (частина 3: професор Ф.Ф. Мерінг) / МІ. Дзєман. Практикуючий лікар. 2016;5(4):70-89. — Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/PraktLik_2016_5_4_14
12. Дзєман МІ. Матеріали щодо історії становлення традицій клінічного викладання внутрішньої медицини в Університеті святого Володимира (частина 4: професор Ю.-Ф.І. Мацон) / МІ. Дзєман. Практикуючий лікар. 2017;6(1):63-73. — Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/PraktLik_2017_6_1_11.
13. Дзєман МІ. Матеріали щодо історії становлення традицій клінічного викладання внутрішньої медицини в Університеті святого Володимира (частина 5: професор В.Т. Покровський) / МІ. Дзєман. Практикуючий лікар. 2017;6(3):66-87. — Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/PraktLik_2017_6_3_12.
14. Дзєман М. Визначний уродженець Корсунщини — професор-інтерніст Карл Генріхович Трітшель [Текст] / Михайло Дзєман, Степенькіна Парасковія. Корсунський часопис. 2020;38:51-58.
15. Бурчинский ГИ, Пелешук АП, Ревуцкий ЕЛ. Вадим Николаевич Иванов (к 80-летию со дня рождения) [Текст] / ГИ Бурчинский, АП Пелешук, ЕЛ Ревуцкий // Врачебное дело. 1972;7:1-5.
16. Ревуцький ЄЛ. Іванов В.М. [Текст] / ЄЛ Ревуцький, АП Пелешук. К.: Здоров'я, серія «Видатні Вітчизняні вчені медики», 1974:54.
17. Іванов ВН. Избранные труды [Текст] / ВН Іванов. К.: Наукова думка, 1965:335.
18. Пелешук АП. Розвиток вчення про рефлюксу хворобу в терапевтичній клініці ім.академіка В.М.Іванова [Текст] / АП. Пелешук, АС. Свінціцький, МІ. Дзєман, ГВ. Шило // Український медичний часопис. 2003;3:50-53.

ДОСВІД КЛІНІЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ L-ОРНІТИНУ- L-АСПАРТАТУ ПРИ ЛІКУВАННІ НЕАЛКОГОЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ ДИСТРОФІЇ ПЕЧІНКИ

А.Ю. Бречко

Комунальне некомерційне підприємство «Міська лікарня № 4»
Запорізької міської ради

Резюме. На сьогодні найпоширенішою хронічною хворобою печінки у світі є неалкогольна жирова дистрофія печінки (НАЖДП). НАЖДП є швидкопрогресуючим захворюванням серед населення західного світу, але, на жаль, немає успішної затвердженої фармако-терапії. **Мета** — дослідити ефективність застосування вітчизняного препарату Гепатокс у складі комплексної терапії НАЖДП у хворих на цукровий діабет. У дослідженні брало участь 40 хворих із НАЖДП в анамнезі із цукровим діабетом 2-го типу. Використання препарату Гепатокс у комплексній терапії НАЖДП у дозі 10 г (2 ампули) протягом 10 днів щодня сприяло зниженню рівня білірубину в крові на 22%, рівня АЛТ — на 62%, С-реактивного білка — на 46%, холестерину крові — на 21%, глюкози крові — на 36% від початкових показників.

Ключові слова: НАЖДП, цукровий діабет, L-орнітин-L-аспартат, Гепатокс.

Practice of clinical use of L-ornithine-L-aspartate to treat non-alcoholic fatty liver disease

A.Yu. Brechko

Public Utility Non-Profit Enterprise 'Municipal Hospital No.4' of Zaporizhzhia Municipal Council

Abstract. Nowadays, non-alcoholic fatty liver disease is the most common chronic hepatic disease in the world. NAFLD is a rapidly progressive disease among the Western population with no approved successful pharmacological therapy. Therefore, the aim of this study was to investigate whether the use of the Ukrainian product Gepatox is efficient within the complex therapy to treat NAFLD among the patients with diabetes mellitus. The study



DOI: 10.31793/2709-7404.2021.2-3.70

© А.Ю. Бречко

Надійшла до редакції 19.09.2021

Адреса для листування
(Correspondence): Комунальне
некомерційне підприємство «Міська
лікарня № 4» Запорізької міської ради,
вул. Оптимістична, 1, м. Запоріжжя,
69000, Україна. E-mail: zdovado@ukr.net

included 40 patients with 2 type diabetes mellitus having NAFLD in past medical history. As the result, it was found out that use of Gepatox within complex therapy to treat NAFLD, in the daily dose of 10 g (2 ampoules) for 10 days, helped reduce bilirubin in blood by 22%, ALT — by 62%, C-reactive protein — by 46%, cholesterol — by 21%, blood glucose — by 36% from the basic values.

Keywords: NAFLD, diabetes mellitus, Gepatox, L-ornithine-L-aspartate.

На сьогодні одним із найпоширеніших хронічних захворювань печінки в усьому світі є неалкогольна жирова дистрофія печінки (НАЖДП). Серед населення західних країн НАЖДП сягає до 30% [1]. Це значною мірою пов'язано з метаболічним синдромом та ожирінням.

З точки зору патофізіології неалкогольна жирова хвороба печінки може прогресувати від стеатозу печінки до неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) із подальшим розвитком фіброзу печінки і гепатоцелюлярної карциноми [2].

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) — найпоширеніше хронічне захворювання печінки, що характеризується патологічним накопиченням жирових крапель, не пов'язане з вживанням алкоголю. НАЖХП має три форми, що відображають стадії патологічного процесу. Неалкогольний стеатоз (НАС) — надмірне накопичення жиру з розвитком дистрофії гепатоцитів. Неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) — запальна інфільтрація з вогнищами некрозу тканини печінки. Неалкогольний цироз — порушення архітекτονіки внаслідок некрозу та утворення вузлів регенерації сполучної тканини [9].

Фактори ризику, що сприяють розвитку неалкогольного стеатогепатиту:

1. Ожиріння.
2. Клімактеричні зміни, вік старше від 50 років.
3. Цукровий діабет 2-го типу.
4. Жовчнокам'яна хвороба.
5. Швидке схуднення (від 1,5 до 2 кг за тиждень).
6. Голодування.
7. Ішемічна хвороба серця, серцева недостатність [6].

Існує тісний зв'язок між НАЖХП і цукровим діабетом 2-го типу. У хворих, що страждають на НАЖДП, у 5 разів збільшується ризик розвитку цукрового діабету [3].

Відповідно до огляду PubMed (19 когортних досліджень, 14 PCI, 7 метааналізів), понад 66% пацієнтів, старших від 50 років, які мають в анамнезі цукровий діабет (або ожиріння), страждають на неалкогольний стеатогепатит із вираженим фіброзом печінки [12]. Результати проведеного дослідження, у якому брало участь 103 пацієнти з НАЖДП із виконанням біохімічного дослідження крові і біопсії печінки, підтвердили, що прогресування фіброзу печінки відбувається швидше у хворих, які страждають на цукровий діабет [12].

До того ж співіснування цукрового діабету і неалкогольної жирової хвороби печінки призводить до підвищеного ризику виникнення серцево-судинних захворювань [4].

На сьогодні пацієнти, які страждають на НАЖХП, можуть бути особливо уразливі до інфекції SARS-CoV-2 і ускладнень від COVID-19, при цьому може посилитися прогресування НАЖХП до неалкогольного стеатогепатиту в довгостроковій перспективі. Ці спостереження підкреслюють важливість виявлення та моніторингу пацієнтів з уже існуючим захворюванням печінки, особливо з порушенням обміну речовин, вчасно і після кризи COVID-19 [13].

НАЖДП є швидкопрогресуючим захворюванням серед населення західного світу, але немає затвердженої фармакотерапії. Тому виникає необхідність включення до комплексної терапії гепатопротекторних препаратів для лікування НАЖДП із метою отримання високого клінічного ефекту [5].

Із цією метою нас зацікавив препарат Гепатокс, діюча речовина L-орнітин-L-аспартат (LOLA).

LOLA — це сіль двох природних амінокислот — орнітину й аспартату, які наявні в організмі людини. Орнітин виступає субстратом для орнітинового циклу (Кребса — Гензелейта) у перипортальних гепатоцитах, де зв'язує аміак і перетворює в сечовину. Аспартат бере активну

участь у реакції переамінування з глутаміном, у результаті підвищується його концентрація і він трансформується в аспарагін. Аспарагін і глутамін є найважливішими амінокислотами, які беруть участь у синтезі білка. Ці реакції відбуваються в перивенозних гепатоцитах і м'язях, які мають велике значення при хронічних захворюваннях печінки [7].

Показаннями для застосування препарату є лікування супутніх захворювань і ускладнень, викликаних порушенням детоксикаційної функції печінки (наприклад, при цирозі печінки) із симптомами латентної або вираженої печінкової енцефалопатії, особливо порушень свідомості (передкома, кома) [8].

Мета — дослідження ефективності застосування вітчизняного препарату Гепатокс у складі комплексної терапії НАЖДП у хворих на цукровий діабет.

Матеріали та методи

Дослідження проводилося на базі ендокринологічного відділення у «Міській лікарні № 4» Запорізької міської ради. За період 2019–2021 років нами було досліджено 40 хворих із НАЖДП (в анамнезі цукровий діабет 2-го типу), із них жінок — 58%, чоловіків — 42%. Вік пацієнтів становив від 52 до 71 року.

У дослідження не включали хворих, які мали позитивні маркери гепатиту В і С. Виключені пацієнти, які вживають гепатотоксичні дози алкоголю. (Опитувальники CAGE — для оцінки початкової діагностики зловживання алкоголем). Усі хворі були розділені на дві групи: основна — 20 пацієнтів і контрольна — 20 пацієнтів.

В основній групі хворі отримували комплексну терапію і додатково 20 мл (2 ампули) препарату Гепатокс + 200.0 фізрозчину. Застосовували

внутрішньовенно крапельно щодня протягом 10 днів. У контрольній групі хворі не отримували гепатопротекторний препарат Гепатокс.

Відповідно до європейських клінічних рекомендацій із лікування НАЖДП, кожній групі хворих проводилися біохімічні дослідження крові: білірубін, АЛТ, С-реактивний білок, рівень глюкози в крові, а також ультразвукове дослідження печінки згідно з уніфікованим клінічним протоколом № 826 [6, 14].

Нормальна маса тіла відзначалася тільки у 2 (5%) хворих, у решти спостерігалось ожиріння 1-го ступеня — 17 (42,5%) хворих, ожиріння 2-го ступеня — 14 (35%) хворих і ожиріння 3-го ступеня — 7 (17,5%) хворих.

Результати та обговорення

Під час дослідження було встановлено, що в пацієнтів, які отримували Гепатокс у дозі 10 г в/в протягом 10 днів, знизився рівень біохімічних показників крові: білірубін, АЛТ, С-реактивний білок, холестерин і глюкоза крові. Дані біохімічних показників крові наведено в таблиці.

Як видно з таблиці, у хворих основної групи, що отримували Гепатокс, рівень білірубіну в крові знизився з 26,8 до 19,5 ммоль/л, що становить 22% від початкових показників. Водночас у хворих контрольної групи до лікування показник становив у середньому 25,6 ммоль/л і знизився лише до 21,7 ммоль/л, що становить 7% від початкових показників.

Рівень АЛТ в основній групі становив 1,55 мкмоль/г/л на тлі лікування гепатопротекторним препаратом Гепатокс. Показники рівня АЛТ знизилися до 0,6 мкмоль/г/л, що становить 62% зниження, тоді як у контрольній групі ці показники знизилися тільки на 30% із 1,56 до 1,1 мкмоль/г/л.

Таблиця

Динаміка біохімічних показників крові під час лікування по групах

	Основна група (n=20) з використанням препарату Гепатокс		Контрольна група (n=20)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Білірубін, ммоль/л	26,8±1,7	19,5±0,6	25,7±1,8	21,1±0,3
АЛТ, мкмоль/г/л	1,55±0,05	0,6±0,02	1,56±0,06	1,1±0,03
С-реактивний білок, мг/л	4,8 ±0,06	2,60,07	4,8±0,05	3,2±0,07
Глюкоза крові, ммоль/л	9,50±5,1	6,0±0,4	9,6±0,6	8,7±0,5
Холестерин, ммоль/л	6,8±0,5	5,5±0,4	6,8±0,6	6,0±0,5

Динаміка зниження рівня білірубину, ммоль/л



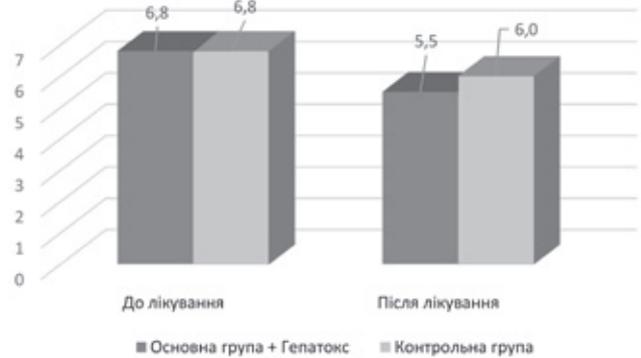
Динаміка зниження рівня глюкози, ммоль/л



Динаміка зниження рівня АЛТ, мкмоль/г/л



Динаміка зниження рівня холестерину, ммоль/л



Динаміка зниження рівня С-реактивного білка, мг/л



С-реактивний білок знизився на 46% із рівня 4,8 до 2,6 мг/л у пацієнтів основної групи, тоді як у контрольній групі зниження відбулося лише на 34% із 4,8 до 3,2 мг/л.

Глюкоза крові у хворих основної групи в середньому знизилася на 36% із рівня 9,5 до 6,08 ммоль/л, тоді як у контрольній групі рівень знизився лише на 12% із 9,6 до 8,7 ммоль/л.

Рівень холестерину в основній групі знизився під впливом Гепатоксу на 21% із 6,8 до 5,4 ммоль/л проти 12% у контрольній групі із 6,8 до 6,0 ммоль/л.

Ефект зниження рівня біохімічних показників крові у хворих, що отримували комплексну

терапію з в/в введенням Гепатоксу, можна пояснити універсальністю дії амінокислот орнітину й аспартату. Вони сприяють посиленому виведенню аміаку з організму через орнітиновий цикл (цикл Кребса — Гензелейта) і двократному збільшенню концентрації L-аргініну в плазмі. Це збільшення приводить до синтезу NO і, відповідно, до поліпшення печінкової мікроциркуляції та мікросудинної перфузії [15]. Так само важливим ефектом L-орнітину-L-аспартату є здатність збільшення рівня глутатіону, який, у свою чергу, є вираженим антиоксидантом і дає можливість захищати клітини від окисного ушкодження [16].

Висновки

1. Більш як у половини хворих, які страждають на цукровий діабет, діагностують явища НАЖДП.
2. Лабораторна діагностика порушення роботи печінки при НАЖДП включає зміни біохімічних показників крові: підвищення рівня АЛТ, АСТ, білірубину.
3. Використання гепатопротектора Гепатокс у комплексній терапії в дозі 10 г (2 ампули) протягом 10 днів щодня сприяло зниженню

рівня білірубину в крові на 22%, рівня АЛТ — на 62%, С-реактивного білка — на 46%, холестерину крові — на 21%, глюкози крові — на 36% від початкових показників.

4. На сьогодні LOLA використовується для профілактики й лікування печінкової енцефалопатії при патології печінки. Дане дослідження передбачає розширення меж клічного застосування препарату, розкриття його широкого потенціалу для лікування НАЖДП і поліпшення якості життя пацієнта.

Список використаної літератури

1. Bellentani S, Scaglioni F, Marino M, Bedogni G. *Epidemiology of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease*. *Dig. Dis.* 2010;28:155-161.
2. Roger F. Butterwortha, and Ali Canbayb. *Hepatoprotection by L-Ornithine L-Aspartate in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease*. *Dig. Dis.* 2018 Nov; 37(1):63-68.
3. Shibata M, Kihara Y, Taguchi M, Tashiro M, Otsuki M. *Nonalcoholic fatty liver disease is a risk factor for type 2 diabetes in middle-aged Japanese men* *Diabetes Care.* 2007 Nov;30(11):2940-4. Epub 2007.
4. Kyung-Soo Kim, Byung-Wan Lee, *Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Diabetes: Part II: Treatment* *Diabetes. Metab. J.* 2019 Apr; 43(2):127-143.
5. Townsend SA, Newsome PN. *Review article: new treatments in non-alcoholic fatty liver disease*. First published:04 July 2017 <https://doi.org/10.1111/apt.14210>
6. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної медичної допомоги. Неалкогольний стеатогепатит. № 826. 2014.
7. Похилько СЮ. Застосування Л-орнітин Л-аспартат (Гепатокс) у клінічній практиці. *Практикуючий лікар.* 2018;3.
8. Инструкция к препарату Гепатокс. Точка входа <https://tabletki.ua/uk/%D0%93%D0%B5%D0%BF%D0%B0%D1%82%D0%BE%D0%BA%D1%81/>
9. Черкашина ЕА, Петренко ЛВ, Евстигнеева АЮ. Неалкогольная жировая болезнь печени: патогенез, диагностика, лечение. *Ульяновский медико-биологический журнал.* 2014. <https://cyberleninka.ru/article/n/nealkogolnaya-zhirovaya-bolezn-pecheni-patogenez-dagnostika-lechenie-1>
10. Juan Du, Yan-Yan Ma, Chao-Hui Yu, and You-Ming Li. *Effects of pentoxifylline on nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis*. *World J. Gastroenterol.* 2014 Jan 14;20(2):569-577.
11. Бакулин ИГ, Сандлер ЮГ. Сахарный диабет и неалкогольная жировая болезнь печени: грани сопряжения. *Терапевтический архив.* 2017;2.
12. Adams LA, Sanderson S, Lindor KD, Angulo P. *The histological course of nonalcoholic fatty liver disease: a longitudinal study of 103 patients with sequential liver biopsies*. *Hepatology.* 2005 Jan;42(1):132-8.
13. Prins GH and Olinga P. *Potential implications of COVID-19 in non-alcoholic fatty liver disease*. *Liver Int.* 2020 May 25.
14. *EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non–alcoholic fatty liver disease*.
15. Ramalho FS, Fernandez–Monteiro I, Rosello–Catafau J, Peralta C. *Hepatic microcirculatory failure*. *Acta Cir. Bras.* 2006;21:48–53.
16. Najmi AK, Pillai KK, Pal SN, Akhtar M, Aqil M, Sharma M. *Effect of L–ornithine L–aspartate against thioacetamide–induced hepatic damage in rats*. *Ind. J. Pharmacol.* 2010;42:384–387.

КОРПОРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ ТОВ «НБК «ЕКОФАРМ»

Компанія ТОВ «НБК «Екофарм» висловлює свою повагу медичній спільноті і в цей важкий період, зумовлений масовим захворюванням населення країни на COVID-19 (станом на тепер в Україні зареєстровано 2 936 238 осіб, хворих на COVID-19, та 68 027 летальних випадки), звертається з пропозицією покращити надання медичної допомоги хворим із діагнозом: «Підтверджений COVID-19. Захворювання легкого ступеня тяжкості».

Сімейні лікарі, на превеликий жаль, констатують, що в Протоколі «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)» (Наказ МОЗУ від 02.04.2020 № 762 зі змінами) не приділяється належна увага лікуванню пацієнтів із встановленим діагнозом «COVID-19» у стані «Підтверджений COVID-19. Захворювання легкого ступеня тяжкості». Пацієнти цієї категорії перебувають на обсервації в домашніх умовах та не мають ніяких рекомендацій щодо обґрунтованого лікування (використання етіотропної терапії з перших годин захворювання), окрім як приймати жарознижувальні засоби (які не мають прямої противірусної дії), задля забезпечення подальшого розвитку тяжких захворювань та госпіталізації. Про осіб із субклінічними формами (клінічні прояви інфекції відсутні) захворювання на COVID-19 у згаданому Протоколі взагалі мова йде тільки в контексті застосування жарознижувальних лікарських засобів.

Одним із дієвих механізмів упередження подальшого розвитку захворювання на гострі респіраторні вірусні інфекції в карантинний період (особливо під час перебування в домашніх умовах) у пацієнтів, що мають ознаки ГРВІ, може бути використання препарату прямої противірусної дії Протефлазід®(краплі). Протефлазід®(краплі), згідно з

інструкцією для медичного застосування, діє на весь спектр ДНК- та РНК-вмісних вірусів. Тому з перших годин прояву ознак вірусного захворювання, особливо в епідемічно несприятливих умовах та у вогнищах інфекції, навіть без лабораторно встановленої причини захворювання (конкретного вірусу, який зумовлює захворювання), необхідно призначити етіотропний препарат Протефлазід®(краплі) із широким спектром противірусної дії. Даний лікарський засіб у показаннях для медичного призначення містить формулювання: призначати для профілактики гострих респіраторних вірусних інфекцій та лікування грипу, у тому числі пандемічних штамів. Це стосується і COVID-19, оскільки відноситься до групи гострих респіраторних вірусних інфекцій.

Протягом 2020-2021 років колектив компанії ТОВ «НБК «Екофарм» активно працював в Україні та за кордоном (Німеччина, Іспанія, США) над доказовою базою щодо специфічного впливу препарату Протефлазід® на вірус SARS-CoV-2 (препарат блокує 3CL-протеазу та РНК-полімеразу вірусу). Результат цієї успішної роботи – внесення відповідних змін до інструкцій із медичного застосування препаратів Протефлазід®, краплі (Наказ МОЗ № 1680 від 06.08.2021) та Флавовір, сироп (Наказ МОЗ № 1922 від 10.09.2021).

Базуючись на отриманих за зазначений період доклінічних дослідженнях, два провідні інститути України (ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України» та Інститут молекулярної біології та генетики НАН України) сумісно з Укрмедпатентінформ МОЗ України видали й опублікували Інформаційний лист про нововведення у сфері охорони здоров'я, яким підтвердили, що проведені доклінічні дослідження свідчать про високу специфічну

протівірусну активність препарату Протефлазід® (краплі) на пандемічний штам коронавірусу SARS-CoV-2.

Інформацію щодо терапевтичної ефективності препарату Протефлазід® (краплі) у клінічних умовах при захворюванні на COVID-19 одержано на основі заключного звіту Національної академії статистики, аудиту та обліку «Формування бази даних та статистичний аналіз ефективності використання препарату Протефлазід® (краплі) в умовах пандемії COVID-19», зробленого на підставі аналізів звітів про застосування препарату медичними закладами, яким компанія передала більш як 32 тисячі флаконів препарату Протефлазід® (краплі) у вигляді гуманітарної допомоги. Отримані результати клінічного застосування препарату та висновки, прораховані сучасними методами програмного статистичного аналізу (аналіз динаміки та структури, метааналіз, узагальнення тощо), свідчать про високу ефективність використання препарату Протефлазід® (краплі) для профілактики захворювання на COVID-19 серед медичного персоналу (7444 особи) і пацієнтів (1128 осіб) та безпосереднього лікування пацієнтів із встановленим діагнозом «COVID-19» легкого, середнього та важкого перебігів (всього — 433 особи), а саме: відсутні летальні випадки; знижується частка осіб, що захворіли, серед медичного персоналу в загальній сукупності медичних працівників (у 2,2 раза); знижується частка осіб, що захворіли, з важким перебігом (у 3,3 раза); знижується середній період лікування COVID-19 у стаціонарних умовах (в 1,8 раза).

Надзвичайний висновок: серед 9005 осіб, що використовували лікарський засіб Протефлазід® (краплі) для профілактики та лікування COVID-19, не зареєстровано жодного летального випадку.

У науковій статті «Proteflazid® effectiveness for prevention and treatment of acute viral respiratory infections in the conditions of COVID-19 caused by SARS-COV-2» / Grynevych O., Borshov S., Matyash V., Momotiuk L., Motuzka O., Yashchenko L. // Pol. Med. J. 2021; XLIX(292):255-265, класифікованій PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34464364/>) як метааналіз (копія посилання зазначена), надано відповідні рекомендації щодо використання препарату Протефлазід® (краплі) при інфікуванні вірусом

SARS-CoV-2, який є етіологічною причиною захворювання на COVID-19.

Використання препарату Протефлазід® (краплі) зменшило б навантаження на систему охорони здоров'я завдяки тому, що в пацієнтів із субклінічною формою захворювання та з діагнозом «Підтверджений COVID-19. При перебігу захворювання «легкий ступінь тяжкості» недуга в більшості випадків за рахунок двох механізмів прямої протівірусної дії препарату (інгібіції 3CL-протеази та РНК-полімерази) не переходила б у наступну фазу «середній ступінь важкості», що, у свою чергу, дало б значний економічний ефект у рамках всієї системи охорони здоров'я країни загалом та врятувало б сотні пацієнтів від летальних випадків.

З урахуванням встановлених фактів ефективності препарату Протефлазід® (краплі) при захворюванні на COVID-19 звертаємося до керівників медичних закладів із пропозицією включити до локальних протоколів рекомендацію щодо використання препарату Протефлазід® (краплі) для лікування хворих субклінічного та легкого ступеня важкості захворювання, як це рекомендовано в локальному протоколі ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України».

Препарат Протефлазід® (краплі) на сьогодні має доказове та юридичне підґрунтя для призначення при захворюванні на COVID-19, оскільки захворювання відноситься до групи ГРВІ, що є в показаннях для його застосування в клінічній практиці.

Враховуючи вищезазначене та надскладну ситуацію з подальшим поширенням у країні вірусу SARS-CoV-2, прогнозованим перевантаженням відповідних стаціонарів і подальшим зростанням летальності населення (станом на осінь 2021 року більш як 68 027 осіб), пропонуємо:

внести до ПРОТОКОЛУ «Надання допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)» таке формулювання: «COVID-19: легкий ступінь тяжкості (відсутність утруднень дихання). Етіотропне лікування: Розгляньте препарат Протефлазід® (краплі). Призначати з перших годин появи характерних для захворювання симптомів. Використовувати по 30 крапель 2 рази на добу. Тривалість лікування — 10-14 діб».

*З повагою,
колектив «НВК «Екофарм»*

СВІТЛОЇ ПАМ'ЯТІ ПРОФЕСОРА ЄВГЕНІЇ ХОМІВНИ ЗАРЕМБИ



Вчена рада Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України, науково-викладацький склад, трудовий колектив кафедри сімейної медицини факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України з глибоким сумом сповіщають, що 7 вересня 2021 року на 87-му році життя зупинилося серце академіка Національної академії наук вищої освіти України, члена світової та європейської організації сімейної медицини, почесного президента Української асоціації сімейних лікарів, доктора медичних наук, професора кафедри сімейної медицини факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України Заремби Євгенії Хомівни, та висловлюють щирі співчуття родині з приводу тяжкої й непоправної втрати.

Євгенія Хомівна Заремба народилася 20 березня 1935 року в селі Ржищів Берестечківського (нині Горохівського) району Волинської області. Закінчила з відзнакою лікувальний факультет Львівського державного медичного інституту (ЛДМІ) у 1959 році. З 1959 по 1970 рік працювала лікарем-терапевтом Вузлової лікарні ст. Львів. Протягом 1960-1970 рр. — викладач терапії (за сумісництвом) медичного училища Міністерства шляхів сполучення. З 1962 по 1964 рік навчалася в клінічній ординатурі при кафедрі факультетської терапії ЛДМІ. У 1968 році захистила кандидатську дисертацію. З вересня 1970-го по липень 1976 року — асистент кафедри факультетської терапії, з липня 1976-го по січень 1984 року — доцент кафедри шпитальної терапії Львівського державного медичного

інституту. У жовтні 1983 року призначена завідувачем новоутвореної кафедри терапії № 2 факультету вдосконалення лікарів і провізорів ЛДМІ, у січні 1984 року — обрана за конкурсом. Завідувала кафедрою з 1983 по 2005 рік. У 1988 році захистила докторську дисертацію, а в 1989 році їй присвоєно звання професора. З 1993 по 1996 рік працювала деканом факультету вдосконалення лікарів і провізорів, член експертної комісії з «Внутрішніх хвороб» ВАК України з 2001 по 2005 рік, 25 грудня 2004 року обрана академіком Громадської організації «Національна академія наук вищої освіти України». З 2005 року — професор кафедри сімейної медицини факультету післядипломної освіти.

У листопаді 1995 року кафедру терапії № 2 реорганізовано в кафедру сімейної медицини — перший навчально-методичний центр з організації та впровадження сімейної медицини в Україні. Кафедра започаткувала розвиток сімейної медицини в Україні й організувала першу Асоціацію сімейних лікарів Львівщини, взяла активну участь в організації Асоціації сімейних лікарів України та її вступі у Всесвітню та Європейську організації (WONCA).

За ініціативою Євгенії Хомівни Заремби видано низку навчальних видань для сімейних лікарів: «Вибрані питання кардіології для сімейних лікарів» (2004, 2007), «Нетрадиційні методи лікування в практиці сімейного лікаря» (2010), «Кардіологія для сімейних лікарів» (2012), «Менопауза: міждисциплінарні аспекти» (2012), «Шкірні ознаки внутрішніх та інфекційних хвороб у практиці сімейного лікаря» (2014), «Енциклопедія сімейного лікаря» у 5 томах тощо.

Професор Заремба Є.Х. — автор 1076 друкованих робіт, більша частина яких присвячена питанням кардіології, ревматології та ендокринології. Серед них — 53 монографії, наукові посібники й словники, 28 методичних рекомендацій, 19 патентів і 3 посвідчення про державну реєстрацію прав автора на твір, 2 авторських посвідчення, 25 інформаційних листів, 15 рацпропозицій.

Під керівництвом Євгенії Хомівни Заремби захищено низку кандидатських і докторських дисертацій.

Основні напрямки наукових досліджень д-ра мед. наук Заремби Є.Х.: загальна практика — сімейна медицина, діагностика та лікування ІХС, гіпертонічної хвороби, ревматизму, вивчення дисплазії сполучної тканини, системних автоімунних захворювань, органів дихання, ендокринної патології, системи зсідання крові, варіабельності серцевого ритму, імунної реактивності та функції кори надниркових залоз, ендокринологічних захворювань.

Євгенія Хомівна Заремба — член Європейського товариства кардіологів, член превентивної антиейджинг медицини, член «Всеукраїнської Міжнародної Асоціації Здоров'я НТШ», член атестаційної комісії управління охорони здоров'я Львівської області, голова Львівського обласного товариства кардіологів (з 1985 р.), член Європейської та Світової організацій сімейної медицини і загальної практики (WONCA), почесний президент Асоціації сімейних лікарів України, президент Асоціації сімейних лікарів Львівщини, член правління терапевтичного товариства України, член спеціалізованої вченої ради за спеціальністю «Внутрішні хвороби» Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, член спеціалізованої вченої ради при ЛНМУ імені Данила Галицького за спеціальністю «Внутрішні хвороби», «Кардіологія», член атестаційної комісії управління охорони здоров'я Львівської області, член наукового товариства імені Т.Г. Шевченка.

Професор Заремба Є.Х. — головний редактор журналу «Практична медицина» (1996–2000). Вона — член редколегії низки фахових журналів: «Український кардіологічний журнал», «Український ревматологічний журнал», «Сімейна медицина», «Сімейна медицина і сімейна медсестра», «Практикуючий лікар», «Львівський клінічний вісник», член редакційної ради спеціалізованого журналу для лікарів-інтерністів «Лечебное дело» (Мінськ). Керівник Львівського західного відділення ГО «Національна академія наук ВО України», член координаційної ради МОЗ

України із сімейної медицини, член клінічної експертної комісії управління охорони здоров'я обласної державної адміністрації.

Євгенія Хомівна Заремба нагороджена грамотами МОЗ України (2007, 2010), «За багаторічну сумлінну працю, значний особистий внесок у розвиток охорони здоров'я, високий професіоналізм, відданість справі, активну громадянську позицію та з нагоди 25-річчя запровадження сімейної медицини в Україні» (2013); почесною відзнакою «Великого Князя Володимира» (2007); нагородою Ярослава Мудрого (2007); подяками комітету з питань народної та нетрадиційної медицини МОЗ України за участь у науково-практичній конференції «Здоров'я та довголіття» (2007, 2008), за організацію та проведення конференції в рамках міжнародної виставки «Галмед: Здоров'я та довголіття» (2008, 2009, 2010, 2011, 2014), Національного медичного університету імені Данила Галицького (2009); дипломами за книгу «Сімейна медицина» (2008), за загальну редакцію видання «Вибрані питання кардіології для сімейних лікарів» (2009), президії АН ВО України за видання «Сімейна медицина», Т. 3 (2012); медалями академіка М.Д. Стражеска (2009), «За успіхи в науково-педагогічній діяльності» (2012), «20 років АН ВО України» (2012), «За заслуги» (2013), «Медаллю Івана Пулюя» (2013), «Флагман народної та нетрадиційної медицини» (2016), медаллю О.О. Богомольця (2016), медаллю Миколи Івановича Дубини (2017); орденами «Патріот України» за проявлений патріотизм та бездоганне служіння Україні (2016), «Берегиня України» Міжнародного проєкту «Я — Українка» (2017), Святої Варвари (2018).

Євгенія Хомівна Заремба — ціла епоха, що втілює любов до обраного фаху та прагнення досконалості, ніколи не зупиняється на досягнутому, завжди вимоглива до себе та ввічлива до колег, прекрасний організатор, клініцист, вчений, досвідчений педагог, лікар вищої кваліфікаційної категорії зі спеціальностей «Кардіологія», «Терапія», «Загальна практика — сімейна медицина».

Вічна пам'ять.

Редколегія науково-практичного видання «Терапевтика», колектив Івано-Франківського національного медичного університету та колектив видавництва «Медкнига» долучаються до щирих і глибоких співчуттів рідним та близьким покійної.

Пам'ять про Євгенію Хомівну Зарембу завжди залишиться в наших серцях.

<https://medknyha.com.ua>

GO

Власенко М.В., Паламарчук А.В., Прудіус П.Г.

Діагностика та лікування хворих із вузловою формою зоба**Методичні рекомендації**

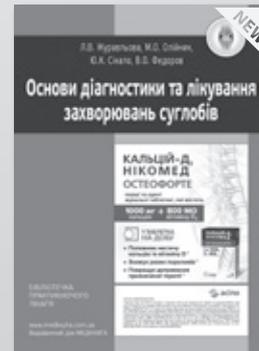
Методичні рекомендації містять стандарти діагностики та лікування вузлового зоба. Цей формуляр надає рекомендації з виконання обов'язкових і додаткових лабораторних та інструментальних досліджень. Рекомендації з тактики лікування наведені з урахуванням сучасних підходів до терапії захворювань щитоподібної залози у світовій медицині. Враховуючи поширеність доброякісних вузлів ЩЗ, чітке виконання цього протоколу діагностики й тактики ведення хворих із вузловими формами зоба дозволить забезпечити раннє виявлення злоякісних пухлин ЩЗ, скоротити число непотрібних оперативних втручань при доброякісних пухлинах, що, у свою чергу, значно зменшить економічні затрати на хірургічне лікування й покращить якість життя хворих.



Журавльова Л.В., Олійник М.О., Сікало Ю.К., Федоров В.О.

Основи діагностики та лікування захворювань суглобів**Навчальний посібник для лікарів**

У навчальному посібнику «Основи діагностики та лікування захворювань суглобів» наводяться актуальні класифікації та стандарти надання медичної допомоги пацієнтам ревматологічного профілю. У книзі розглянуто такі нозології: ревматоїдний артрит, остеоартроз, подагра, анкілозивний спондиліт, реактивні артрити, псоріатичний артрит, остеопороз, ревматична поліміалгія, фіброміалгія, а також висвітлено питання можливих проявів патології суглобів у хворих з ендокринною патологією та особливості перебігу паранеопластичних синдромів у ревматологічній практиці.



Навчальний посібник розрахований на лікарів-ревматологів, сімейних лікарів, терапевтів, інтернів, студентів старших курсів медичних ЗВО.

Нейростоматологія. Навчальний посібник для студентів стома-тологічних факультетів. За редакцією Гриб В.А.	NEW
АКРОМЕГАЛІЯ. Наставни з клінічної практики Ендокринологічного товариства (США), 2014;	
Консенсусний документ експертів (США), 2018.	NEW
Лабораторна діагностика, діагностичні тести в ендокринології. Власенко М.В., Біляєва К.С., Паламарчук А.В. та ін.	NEW
Практична психосоматика: депресія. За заг. ред. О.С. Чабана, О.О. Хаустової.	NEW
Довідник з клінічної ендокринології. За ред. Тронька М.Д., Большової О.В.	NEW
Основи діагностики та лікування захворювань суглобів. Журавльова Л.В., Олійник М.О., Сікало Ю.К., Федоров В.О.	NEW
Діагностика та лікування хворих із вузловою формою зоба. Власенко М.В., Паламарчук А.В., Прудіус П.Г.	NEW
Захворювання серцево-судинної системи і вагітність. Катеренчук І.П., Громова А.М.	NEW
Алгоритми діагностично-лікувальних навичок і вмінь із внутрішніх хвороб для лікаря загальної (сімейної) практики: захворювання дихальної, імунної та серцево-судинної систем (книга 1).	NEW

Безкоштовна передплата на електронну версію журналу**ШАНОВНІ КОЛЕГИ!**

Для того, щоб оформити БЕЗКОШТОВНУ передплату на електронну версію будь-якого журналу Видавничого дому «МЕДКНИГА», необхідно:

1. Надіслати свій e-mail на нашу електронну адресу med_peredplata@ukr.net
2. Вказати назву журналу, який би Ви хотіли отримувати:
 - «Практикуючий лікар»
 - «Акушерство. Гінекологія. Генетика»
 - «Ендокринологія»
 - «Журнал Неврології» ім. Б.М. Маньковського
 - «ТЕРАПЕВТИКА»
3. Вказати Ваше прізвище, ім'я та спеціальність.
4. Вказати Ваш контактний номер телефону.

ПРАКТИКУЮЧИЙ
ЛОКАР

Журнал
НЕВРОЛОГІЇ
ім. Б.М. Маньковського

Акушерство
Гінекологія
Генетика

Ендокринологія
ENDOKRYNOLOGIA

ТЕРАПЕВТИКА
ІМ. ПРОФЕСОРА М.П. БАРИНЬКО

У КИЄВІ ПРОЙШЛА ЮВІЛЕЙНА 30-ТА МІЖНАРОДНА ВИСТАВКА PUBLIC HEALTH 2021

З 6 по 8 жовтня в Міжнародному виставковому центрі в Києві відбулася Ювілейна Міжнародна медична виставка Public Health 2021. Цьогоріч виставка продемонструвала ринку ефективність прямих комунікацій для налагодження та зміцнення контактів між представниками усіх сегментів галузі охорони здоров'я. Це не просто майданчик для презентації нових продуктів та технологій, а дієвий інструмент для пошуку партнерів й укладання вигідних угод, це сприятливе середовище для проведення переговорів, яке веде до нового рівня професійного розвитку.

Серед 268 учасників виставки були виробники та постачальники медичного, лабораторного та стоматологічного обладнання, послуг, препаратів і витратних матеріалів. Незважаючи на ситуацію у світі, до нас змогли долучитись учасники з Чехії, Індії, Німеччини, Польщі, Румунії. Також гідне місце серед світових лідерів посіли вітчизняні підприємства, продемонструвавши свою конкурентоспроможність.

Цього року виставка знову приваблювала відвідувачів своєю науково-практичною програмою Public Health Congress&Events, а саме 85 заходів для усіх спеціалістів медичного напрямку. Заходи були організовані Міністерством охорони здоров'я України, Національною академією медичних наук України, Українською військово-медичною академією, НМУ імені О.О. Богомольця, Тернопільським НМУ імені І.Я. Горбачевського, Київським медичним університетом, Українським центром трансплант-координації МОЗ і профільними професійними асоціаціями та організаціями.

Родзинкою виставки цього року стала Премія Public Health Awards, яку започаткували Premier Expo разом із ГО «Медичні лідери». Головною ідеєю премії став вибір кращого

медичного закладу країни в номінаціях шляхом оцінювання об'єктивних показників їх діяльності. Такий підхід створив прецедент застосування порівняльного бенчмаркінгу в державній системі охорони здоров'я, популяризації успішних практик та мотивації до розвитку закладів галузі. Заявку для участі в премії подали 212 медичних закладів, і переможці отримали заслужену оцінку та визнання з боку медичної спільноти. Офіційну підтримку проведення PUBLIC HEALTH AWARDS надала Національна служба здоров'я України.

Переможцями стали:

- Кращий заклад первинної медичної допомоги
Комунальне підприємство «Комунальне некомерційне підприємство Вознесенський міський центр первинної медико-санітарної допомоги»
- Кращий заклад спеціалізованої медичної допомоги
КНП «Тернопільська комунальна міська лікарня № 2»
- Краща приватна медична практика
«Медична практика для родини «ФОР Татаришкова О.Ю.»

Офіційну підтримку проведення заходу надала Національна служба здоров'я України.

Статистика виставки Public Health 2021:

- 268 експонентів
- 6 країн-учасниць
- 10 000 тис. кв. м
- 7409 відвідувачів
- 85 заходів Public Health Congress&Events
- 4840 відвідувачів заходів

До зустрічі наступного року 5-7 жовтня на Public Health 2022!



Міжнародний конгрес COVID-19: Досвід. Досягнення. Перспективи.

5–6 листопада 2021 року
Україна, США, Польща, Грузія



**Сергій Олександрович
Дубров**
д.м.н., проф., зав. кафедри
анестезіології та інтенсивної терапії
НМУ імені О.О. Богомольця,
президент ГО «Асоціація Анастезіологів
України», Головний позаштатний
спеціаліст МОЗ зі спеціальності
«Анастезіологія та інтенсивна терапія»



**Сергій Олександрович
Крамарєв**
д.м.н., проф., завідуючий
кафедри дитячих інфекцій
НМУ імені О.О. Богомольця



**Ольга Анатоліївна
Голубовська**
д.м.н., проф., зав. кафедри
інфекційних захворювань
НМУ імені О.О. Богомольця,
Заслужений лікар України



Каха Вачарадзе
президент Респіраторної асоціації Грузії,
засновник Асоціації пульмонологів Грузії,
д.м.н., проф. департаменту фтизіатрії
Тбіліського Державного Медичного
університету, дійсний член Європейської
респіраторної асоціації



Обговорення проблем пов'язаних з ковід-19 інфекцією та перспектив щодо їх вирішення на міжнародному рівні:

- Медична допомога на первинному етапі пацієнтам з ковід-19 інфекцією.
- Особливості допомоги на вторинному етапі.
- Ведення пацієнтів що потребують спеціалізованої допомоги у відділеннях інтенсивної терапії та реанімації.
- Реабілітація хворих на ковід інфекцію.
- Сучасна фармакотерапія ковід-інфекції в залежності від стану пацієнтів.
- Сучасні можливості профілактики.

ЦІЛЬОВА АУДИТОРІЯ

- Інфекціоністи
- Анастезіологи
- Сімейні лікарі
- Пульмонологи
- Терапевти, педіатри

ВАРТІСТЬ УЧАСТІ (UAH, з податками)

- 1 доповідь (20 хвилин) : **50 000 UAH**
- 2 доповіді (40 хвилин) : **80 000 UAH**

ШАНОВНІ КОЛЕГИ!!!

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

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

Формат проведення: **offline, online**

3-4 вересня

Кам'янець-Подільський

**Науково-практична конференція
«ПОДІЛЬСЬКІ ДНІ ОНКОЛОГІЇ. АСПЕКТИ ЛІКУВАННЯ
ЗЛОЯКІСНИХ ПУХЛИН ШКІРИ, ЛЕГЕНЬ,
ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ В СУЧАСНОМУ СВІТІ»**

КНП «Хмельницький обласний протипухлинний центр» ХОР
Українське науково-медичне товариство онкологів
Національний інститут раку МОЗ України
Департамент охорони здоров'я Хмельницької області

30 вересня

Київ

**Науково-практична конференція з міжнародною участю
«АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ДІАГНОСТИКИ
ТА ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ»**

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця
Академія практикуючих неврологів

28 жовтня

Київ

**Науково-практична конференція з міжнародною участю
«ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ СУЧАСНОСТІ:
ВИКЛИКИ, ПРОБЛЕМИ, ШЛЯХИ ВИРІШЕННЯ»**

Присвячена 135-річчю з дня народження професора Зюкова А.М.
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

5-6 листопада

Київ/Чернівці

**IV 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
Буковинський державний медичний університет

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](https://www.facebook.com/mediamedconferences)

Телеграм канал: [mediamedconferences](https://www.t.me/mediamedconferences)



Всеукраїнська асоціація кардіологів України

XXII Національний конгрес кардіологів України

20 - 24 вересня
Київ 2021

20 вересня
Урочисте відкриття

cardiocongress.org.ua



Основні науково – практичні напрямки Конгресу

- гострий інфаркт міокарда
- дисліпідемії
- атеросклероз та ішемічна хвороба серця
- артеріальна гіпертензія
- легенева гіпертензія
- інтервенційна кардіологія
- аритмії та раптова серцева смерть
- гостра та хронічна серцева недостатність
- профілактична кардіологія та реабілітація
- некоронарні захворювання міокарда
- кардіоонкологія
- медико-соціальні аспекти кардіології

У програмі конгресу:

- розгляд питань коморбідності з фахівцями суміжних спеціальностей: кардіохірургами, неврологами, психологами, діабетологами, нефрологами;
- розбір складних для діагностики та лікування клінічних випадків;
- майстер – класи, круглі столи;
- конкурс молодих вчених;
- постерна сесія

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 НУОЗУ 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

EndSchool