

ISSN 2306-4269 (print)
ISSN 2520-2898 (online)

ЛЬВІВСЬКИЙ клінічний вісник

Український спеціалізований науково-практичний журнал

№ 1(29) 2020

LVIV CLINICAL BULLETIN
Specialized Ukrainian Scientific Journal

Журнал внесено до Переліку наукових фахових видань України
(Наказ Міністерства освіти і науки України № 793 від 04.07.2014)
та затверджено Наказом МОНУ № 32 від 15.01.2018 р., за наказом
МОН від 07.05.2019 р. № 612 – у категорію «Б».

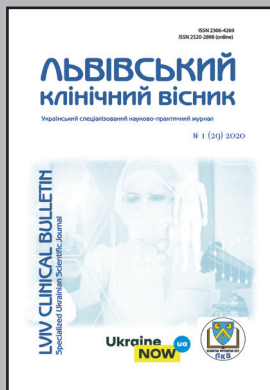
Журнал зареєстровано в наукометричних системах:
Google Scholar, CrossRef, DOAJ (Directory of Open Access Journals),
Index Copernicus, UlrichsWeb Global Serials
Directory, Polska Bibliografia Naukowa (PBN), EuroPub

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

Матеріали публікуються в УРЖ «Джерело»



Львів 2020



Головний редактор

акад. АНВОУ, проф. **Абрагамович О. О.**
(Львів, Україна)

Заступники головного редактора:

член-кор. АМНУ, проф. **Маркін Л. Б.**
(Львів, Україна),
акад. АНВОУ, проф. **Кияк Ю. Г.**
(Львів, Україна)

Науковий редактор

проф. **Луцик О. Д.**
(Львів, Україна)

Відповідальний секретар
доц. **Абрагамович У. О.**

Керівник проєкту
Стеців Я. Б.

Комерційний директор
Погребняк О. О.

Літературний редактор
Дячишин Л. В.

Модератори (ІТ)
Скакун Ю. Я., Фаюра О. П., Щербак Л. Ю.

Рекомендовано Вченою радою Львівського
національного медичного університету
імені Данила Галицького
Протокол №1-ВР від 19.02.2020

Засновники:

Львівський національний медичний
університет імені Данила Галицького

Видавництво «Кирилиця»

Свідоцтво про державну реєстрацію
КВ №19230-9030ПР від 08.08.2012
Видане

Державною реєстраційною службою України

Видавець: ТЗОВ «Видавництво «Кирилиця»
79010 Львів, вул. Акад. М. Кравчука 6/3
тел./факс: (032) 276-83-28

Підписано до друку 20.02.2020 р.
Формат 60х84/8. Друк офсетний.
Ум. друк. арк. 8,7.
Наклад 1000 прим. Зам. №1-2.

ЛКВ:

<http://lkv.biz>

e-mail: lkvisnyk@gmail.com

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Товариство з обмеженою відповідальністю «Видавництво «Кирилиця»

Львівський клінічний вісник

Український спеціалізований науково-практичний журнал
№ 1(29) 2020

Редакційна колегія:

проф. **Абрагамович М. О.** (Львів, Україна)
проф. **Андрющенко В. П.** (Львів, Україна)
проф. **Варес Я. Е.** (Львів, Україна)
проф. **Гіорґадзе Т. О.** (Мілуокі, США)
проф. **Денесюк В. І.** (Вінниця, Україна)
проф. **Катеренчук І. П.** (Полтава, Україна)
проф. **Кіладзе Н. П.** (Тбілісі, Грузія)
доц. **Кліффорд О. Р.** (Квінсленд, Австралія)
проф. **Левандовіч М.** (Лодзь, Польща)
проф. **Няньковський С. Л.** (Львів, Україна)
проф. **Паєнок А. В.** (Львів, Україна)
проф. **Радченко О. М.** (Львів, Україна)
проф. **Свінціцький А. С.** (Київ, Україна)
проф. **Сергієнко О. О.** (Львів, Україна)
проф. **Склярів Є. Я.** (Львів, Україна)
проф. **Станіславчук М. А.** (Вінниця, Україна)
проф. **Фадєєнко Г. Д.** (Харків, Україна)
проф. **Чопей І. В.** (Ужгород, Україна)
проф. **Чоп'як В. В.** (Львів, Україна)
проф. **Чуклін С. М.** (Львів, Україна)
проф. **Шварц Р. А.** (Нью-Джерсі, США)
проф. **Швед М. І.** (Тернопіль, Україна)

Редакційна рада:

проф. Вакалюк І. П. (Івано-Франківськ, Україна)	проф. Кравчун П. Г. (Харків, Україна)
проф. Волошина О. Б. (Одеса, Україна)	доц. Леб Б. (Відень, Австрія)
проф. Ганич Т. М. (Ужгород, Україна)	проф. Максимович В. (Вінніпег, Канада)
акад. АНВОУ, проф. Гнатейко О. З. (Львів, Україна)	проф. Надрага О. Б. (Львів, Україна)
доц. Гутор Т. Г. (Львів, Україна)	акад. АНВОУ, проф. Новак В. Л. (Львів, Україна)
проф. Дутка Р. Я. (Львів, Україна)	проф. П'єткевіч П. (Познань, Польща)
проф. Ельшлєгель Ф. (Берлін, Німеччина)	проф. Присяжнюк В. П. (Чернівці, Україна)
проф. Зінчук О. М. (Львів, Україна)	д-р Саутнер Ю. (Відень, Австрія)
акад. АМНУ, проф. Коркушко О. В. (Київ, Україна)	проф. Ягенський А. В. (Луцьк, Україна)
проф. Корсантія Б. (Тбілісі, Грузія)	

Редакція не завжди поділяє думку автора публікації. За вірогідність фактів, власних імен та іншої інформації, використаної в публікації, відповідає автор. Передрук та інше відтворення в будь-якій формі загалом або частково статей, ілюстрацій чи інших матеріалів дозволяються тільки за попередньої письмової згоди редакції та з обов'язковим посиланням на джерело. Усі права захищені.



Editor-in-chief

Prof. **O. Abrahamovych**
(Lviv, Ukraine)

Editors:

Prof. **L. Markin**
(Lviv, Ukraine),
Prof. **J. Kyiak**
(Lviv, Ukraine)

Scientific Editor

Prof. **A. Lutsyk**
(Lviv, Ukraine)

Secretary

Assoc. Prof. **U. Abrahamovych**

Project Manager

Y. Stetsiv

Manager

O. Pogrebnyak

Literary Editor

L. Dyachyshyn

Moderators (IT)

Y. Skakun, O. Fayura, L. Shcherbak

Recommended by the Scientific Council of
Danylo Halytsky Lviv National Medical University
Protocol №1-SC since 19.02.2020

Founded by:

Danylo Halytsky
Lviv National Medical University
Publishing House "Kyrlytsya"

The certificate of state registration
KB №19230-9030ПП since 08.08.2012
Issued by the State
Registration Service of Ukraine

Publisher:

LLC "Publishing House "Kyrlytsya"
79010 Lviv, Ac. Kravchuka St. 6/3
Tel./Fax: (032) 276-83-28

Signed for publishing 20.09.2020. Format
60x84/8. Circulation: 1000 items. Order N 1-2.

LCB:

<http://lkb.biz>

e-mail: lkbvisnyk@gmail.com

Danylo Halytsky Lviv National Medical University

Limited Liability Company "Publishing House "Kyrlytsya"

LVIV CLINICAL BULLETIN

Specialized Ukrainian Scientific Journal

№ 1(29) 2020

Editorial Board:

Prof. **M. Abrahamovych** (Lviv, Ukraine)
Prof. **V. Andryushchenko** (Lviv, Ukraine)
Prof. **I. Chohey** (Uzhgorod, Ukraine)
Prof. **V. Chopyak** (Lviv, Ukraine)
Prof. **S. Chooklin** (Lviv, Ukraine)
Assoc. Prof. **O. Clifford** (Queensland, Australia)
Prof. **V. Denesiuk** (Vinnytsa, Ukraine)
Prof. **H. Fadeenko** (Kharkiv, Ukraine)
Prof. **T. Giorgadze** (Milwaukee, USA)
Prof. **I. Katerenchuk** (Poltava, Ukraine)
Prof. **N. Kiladze** (Tbilisi, Georgia)
Prof. **M. Lewandowicz** (Lodz, Poland)
Prof. **S. Nyankovskyy** (Lviv, Ukraine)
Prof. **A. Payenok** (Lviv, Ukraine)
Prof. **R. Schwartz** (New Jersey, USA)
Prof. **O. Serhiyenko** (Lviv, Ukraine)
Prof. **M. Shved** (Ternopil, Ukraine)
Prof. **E. Sklyarov** (Lviv, Ukraine)
Prof. **M. Stanislavchuk** (Vinnytsa, Ukraine)
Prof. **A. Svintsitskyi** (Kyiv, Ukraine)
Prof. **O. Radchenko** (Lviv, Ukraine)
Prof. **Y. Vares** (Lviv, Ukraine)

Editorial Council:

Prof. R. Dutka (Lviv, Ukraine)	Prof. V. Novak (Lviv, Ukraine)
Assos. Prof. T. Gutor (Lviv, Ukraine)	Prof. Dr. Dr. h. c. F. Oelschlegel (Berlin, Federal Republic of Germany)
Prof. T. Hanych (Uzhgorod, Ukraine)	Prof. P. Pietkiewicz (Poznan, Poland)
Prof. O. Hnateyko (Lviv, Ukraine)	Prof. V. Prisyazhnyuk (Chernivtsi, Ukraine)
Prof. O. Korkushko (Kyiv, Ukraine)	Dr. J. Sautner (Wien, Austria)
Prof. B. Korsantia (Tbilisi, Georgia)	Prof. I. Vakalyuk (Ivano-Frankivsk, Ukraine)
Prof. P. Kravchun (Kharkiv, Ukraine)	Prof. O. Voloshyna (Odesa, Ukraine)
Prim. Doz. Dr. B. Leeb (Wien, Austria)	Prof. A. Yagensky (Lutsk, Ukraine)
Prof. W. Maksymowych (Winnipeg, Canada)	Prof. O. Zinchuk (Lviv, Ukraine)
Prof. A. Nadraga (Lviv, Ukraine)	

The Editorial Board does not always agree with the author of a publication. The author is responsible for the reliability of the facts, personal names and other information used in a publication. Whole or partial republishing and any other reproduction of articles, illustrations or other materials are permitted only on condition of a written consent of an Editorial board with the obligatory reference to the source. All rights are reserved.

6	СТОРІНКА ГОЛОВНОГО РЕДАКТОРА
8	ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ Маркін Л. Б., Сегедій Л. І. Ефективність лікування безпліддя методом запліднення in vitro за наявності хронічного ендометриту
13	Абрагамович У. О., Циганик Л. В., Абрагамович О. О., Фармага М. Л., Романюк О. Т. Ефективність комплексного диференційованого лікування хворих на системний червоний вовчак з ураженням особливостей ремоделювання кісткової тканини
21	Марута Н. О., Каленська Г. Ю., Федченко В. Ю., Панько Т. В., Марута О. С. Психологічні фактори ризику виникнення психічних розладів у внутрішньо переміщених осіб
29	Шевага В. М., Семчишин М. Г., Задорожна Б. В., Задорожний А. М. Характеристика типів електроенцефалограм у хворих із забоєм головного мозку легкого ступеня тяжкості в гострому періоді з субарахноїдальним крововиливом і без нього
34	Маслова І. Г., Михайловська Н. О., Слободін Т. М. Поліморфізм CYP2C9 у хворих із гострим боєм у спині та його вплив на ефективність лікування нестероїдними протизапальними засобами
39	Молотягін Д. Г., Кадикова О. І., Кравчун П. Г. Особливості кардіогемодинаміки та ураження вільцевих артерій у хворих на ішемічну хворобу серця із коморбідним цукровим діабетом 2-го типу залежно від активності імунного запалення на підставі дослідження показників пентраксину-3 в сироватці крові
45	ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ, ОПИС КЛІНІЧНИХ ВИПАДКІВ Маркін Л. Б., Беседін О. В., Ісаєва К. Ю., Дорошенко-Кравчик М. В. Етіопатогенез і гістогенез пухлин яєчників
52	Горб Ю. Г., Строна В. І., Комір І. Р. Функціональний стан міокарда у хворих на ішемічну хворобу серця, цукровий діабет 2-го типу та серцеву недостатність
61	ВИМОГИ ДО СТАТЕЙ

CONTENTS

7	EDITOR-IN-CHIEF'S PAGE
	ORIGINAL RESEARCH
8	Markin L., Sehedii L. Effectiveness of in Vitro Fertilization Treatment in the Presence of Chronic Endometritis
13	Abrahamovych U., Tsyhanyk L., Abrahamovych O., Farmaha M., Romaniuk O. The Efficiency of Complex Differential Treatment of the Patients with Systemic Lupus Erythematosus Considering the Features of Bone Tissue Structure Remodeling
21	Maruta N., Kalens'ka H., Fedchenko V., Pan'ko T., Maruta O. Psychological Risk Factors for Mental Disorders Development in Internally Displaced Persons
29	Shevaga V., Semchyshyn M., Zadorozhna B., Zadorozhnyi A. Characteristics of Types of Electroencephalograms in Patients with Cerebral Contusion of Mild Severity in the Acute Period with Subarachnoid and without Subarachnoid Hemorrhage
34	Maslova I., Mykhailovska N., Slobodin T. CYP2C9 Polymorphism Study in Patients with Acute Back Pain and its Impact on the Effectiveness of Treatment with the Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs
39	Molotiagin D., Kadikova O., Kravchun P. Cardiohemodynamics Features and Coronary Artery Injury in Patients with Coronary Artery Disease and Comorbide Diabetes Mellitus Type 2 Depending on the Activity of Immune Inflammation Based on the Study of Pentraxin-3 Indicators in Blood Serum
	LITERATURE REVIEW, CLINICALCASES DESCRIPTION
45	Markin L., Besedin O., Isayeva K., Doroshenko-Kravchyk M. Etiopathogenesis and Histogenesis of Ovarian Tumors
52	Horb Yu., Strona V., Komir I. The Functional State of the Myocardium in Patients with Ischemic Heart Disease, Diabetes Mellitus Type 2 and Cardiac Insufficiency
61	REQUIREMENTS FOR THE ARTICLES



СТОРІНКА ГОЛОВНОГО РЕДАКТОРА

Вельмишановні колеги!

У 29-му числі «Львівського клінічного вісника» продовжуємо реалізовувати наш задум, який передбачає сприяння можливості клініцистів різних фахів обмінятися інформацією, що допоможе інтегрувати їхні зусилля для розв'язання актуальних, часто міждисциплінарного характеру, проблем сучасної медицини.

У рубриці «Оригінальні дослідження» опубліковано шість праць. Л. Б. Маркін та Л. І. Сегедій у статті «Ефективність лікування безпліддя методом запліднення *in vitro* за наявності хронічного ендометриту» діляться своїм багаторічним досвідом, довівши, що на ефективність лікування методом запліднення *in vitro* позитивно впливає усунення хронічного ендометриту, виявленого під час гістероскопії та імуногістохімічного дослідження.

Група дослідників, очолювана У. О. Абрагамович, опублікувала результати з'ясування ефективності удосконаленого ними комплексного диференційованого лікування хворих на системний червоний вовчак з урахуванням особливостей

ремоделювання кісткової тканини, довівши, що воно дає змогу поліпшити якість життя хворих на 37,93 % та достовірно підвищити ефективність лікування.

Н. О. Марута зі співавторами у статті «Психологічні фактори ризику виникнення психічних розладів у внутрішньо переміщених осіб» стверджують, що цими факторами є актуалізація переважно неадаптивних копінг-стратегій, пасивна життєва позиція, знижений рівень життєстійкості, емоційна лабільність і незадоволеність життям.

Актуальній нейрохірургічній проблемі присвячена стаття В. М. Шеваги та співавторів «Характеристика типів електроенцефалограм у хворих із забоем головного мозку легкого ступеня тяжкості в гострому періоді з субарахноїдальним крововиливом і без нього». Автори пишуть, що серед електроенцефалографічних характеристик найбільше значення для діагностики має феномен синхронізації, який відображає фазність перебігу травми головного мозку і виражається наростанням повільних дельта- і тета-хвиль, а патологічні процеси у таких хворих відображаються поєднанням вогнищевих і загальномоозкових змін біоелектричної активності й можуть бути використані для діагностичних та експертизи.

Дослідженню поліморфізму CYP2C9 у хворих із гострим боєм в спині та його впливу на ефективність лікування нестероїдними протизапальними засобами присвячена праця І. Г. Маслової і співавторів, у якій вони стверджують, що частота генотипів із мутантними алелями CYP2C9(Arg144Cys) і CYP2C9(Ile369Leu) у досліджуваній популяції становить близько 20,0 %, а генотипи CYP2C9(Arg144Cys), CYP2C9(Ile369Leu) зумовлюють достовірно кращу відповідь на 10-й день лікування цефекоксиком.

Д. Г. Молотягін зі співавторами опублікували результати аналізу особливостей кардіогемодинаміки та ураження вінцевих артерій у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) із коморбідним цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу залежно від активності імунного запалення на підставі дослідження показників пентраксину-3 (РТХ-3) в сироватці крові. Вони довели, що у таких хворих погіршується структурно-функціональний стан міокарда внаслідок негативного впливу активованого системного запалення з одночасним збільшенням вмісту РТХ-3 у сироватці крові, а між збільшенням вмісту РТХ-3 в сироватці крові та ураженням лівої головної вінцевої артерії є прямий сильний кореляційний зв'язок ($r = 0,83$; $p < 0,05$).

У рубриці «Огляд літератури, опис клінічних випадків» опубліковані дві статті. Перша з них – стаття групи вчених, очолюваних Л. Б. Маркіним, присвячена етіопатогенезу та гістогенезу пухлин яєчників, в якій вони стверджують, що новоутворення яєчників можна розглядати як системні хвороби, що виникають на генетично-молекулярному рівні за участю різноманітних ендогенних та екзогенних чинників, провідне значення серед яких мають запальні процеси, ендокринні, імунні й обмінно-метаболічні порушення, особливо за наявності генетичного поліморфізму.

Друга стаття – групи вчених, очолюваних Ю. Г. Горбом, – «Функціональний стан міокарда у хворих на ІХС, ЦД 2-го типу та серцеву недостатність», у якій вони стверджують, що головна мета обстеження хворих на ішемічну хворобу серця, цукровий діабет 2-го типу і серцеву недостатність, – це об'єктивізація структурно-функціонального стану міокарда та периферійного судинного русла, що дає можливість оцінити ризик серцево-судинних ускладнень, визначити їх діагностичні критерії, обрати оптимальну тактику курації.

До друку приймаються праці українською, англійською, німецькою, російською мовами. Наклад часопису, а також розміщення статей на його сайті: <http://lkv.biz/en/>, у тому числі перекладених у повному обсязі англійською мовою неангломовних статей, дасть змогу донести інформацію до всіх, хто її потребує.

Запрошуємо всіх бажаючих до участі в нашому проєкті. Будемо раді бачити Ваші праці на сторінках «Львівського клінічного вісника».

З найщирішими побажаннями успішної праці
головний редактор часопису
професор **Орест Абрагамович**

EDITOR-IN-CHIEF'S PAGE

Highly esteemed colleagues!

In the 29th issue of "Lviv Clinical Bulletin", we continue to implement our plan to help the clinicians of different specialties to exchange the information that will let to integrate their efforts to solve the actual, often interdisciplinary problems of the modern medicine.

Six papers were published in the "Original Research" section. L. Markin and L. Sehedii in their article "Effectiveness of in Vitro Fertilization Treatment in the Presence of Chronic Endometritis" share their many years of experience, proving that the elimination of chronic endometritis detected during the hysteroscopy and immunohistochemical study has a positive effect on the in vitro treatment efficacy.

The team of researchers headed by U. Abrahamovych published the results of finding out the effectiveness of the advanced complex differential treatment of patients with systemic lupus erythematosus, taking into account the peculiarities of bone the effectiveness of treatment.

N. Maruta et al. in the article "Psychological Risk Factors for Mental Disorders Development in Internally Displaced Persons" argue that these factors are the actualization of mostly non-adaptive coping strategies, passive life position, reduced vitality, emotional remodeling, proving that it improves the quality of life of patients by 37.93 % and increases liability and dissatisfaction with life.

The article of V. Shevaga et al. "Characteristic of Types of Electroencephalograms in Patients with Cerebral Contusion of Mild Severity in the Acute Period with Subarachnoid and without Subarachnoid Hemorrhage" is devoted to the urgent neurosurgical problem. The authors write that among the electroencephalographic characteristics the most important for diagnosis is the phenomenon of synchronization, which reflects the phase of the brain injury and is expressed by the growth of slow delta and theta waves, and pathological processes in such patients are reflected by the combination of focal and biomagnetic changes that can be used for diagnostics and expertise.

The study of I. Maslova et al. is devoted to the investigation of CYP2C9 polymorphism in patients with acute low back pain and its influence on the efficacy of treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs. They state that the frequency of genotypes with CYP2C9(Arg144Cys) and CYP2C9(Ile369Leu) mutant alleles in the study population is about 20.0 %, and the genotypes CYP2C9 (Arg144Cys), CYP2C9 (Ile369Leu) lead to a significantly better response on day 10 of treatment with celecoxib.

D. Molotiagin et al. published the results of the analysis of the features of cardiohemodynamics and lesions of the coronary arteries in patients with coronary artery disease with comorbid type 2 diabetes mellitus depending on the activity of immune inflammation based on the study of pentraxin-3 (PTX-3) in the serum. They proved that the structural and functional state of the myocardium in such patients is impaired due to the negative effect of activated systemic inflammation with a simultaneous increase of the PTX-3 content in the serum, and there is a strong correlative relationship ($r = 0.83$; $p < 0.05$) between the increase of the serum PTX-3 content and the left main coronary artery lesion.

In the section "Literature Review, Clinical Cases Description", two articles are published. The first one is an article of the group of scientists led by L. Markin on the etiopathogenesis and histogenesis of ovarian tumors, in which they argue that ovarian tumors can be regarded as systemic diseases that occur at the genetic-molecular level with the participation of different exogenous and endogenous factors, among which the leading ones are inflammatory processes, endocrine, immune and metabolic disorders, especially in the presence of genetic polymorphism.

The second article is presented by the group of scientists headed by Yu. Horb - "The Functional State of the Myocardium in Patients with Ischemic Heart Disease, Diabetes Mellitus Type 2 and Cardiac Insufficiency", in which they claim that the main purpose of the examination of patients with coronary artery disease, type 2 diabetes mellitus and heart failure is the objectification of the structural and functional state of the myocardium and the peripheral vascular bed, which makes it possible to assess the risk of cardiovascular complications, to determine their diagnostic criteria, and to choose the optimal tactics of treatment.

Accepted for printing are works in Ukrainian, English, German, Russian. The circulation of the journal, as well as the placement of the articles on its site: <http://lcv.biz/en/>, including the full English translation of non-English articles, will make possible to convey the information to all who need it.

We invite everyone to participate in our project and look forward to seeing Your works on the pages of "Lviv Clinical Bulletin".

With best wishes for the successful work
editor-in-chief of the journal
professor **Orest Abrahamovych**



Л. Б. Маркін¹, Л. І. Сегедій^{1,2}

¹ Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

² Клініка репродукції людини «Альтернатива»

Ефективність лікування безпліддя методом запліднення *in vitro* за наявності хронічного ендометриту

Вступ. Порушення репродуктивної функції – одна з актуальних проблем не лише в Україні, а й у всьому світі. Визначальними детермінантами чинниками порушень репродуктивної функції є безпліддя і невиношування вагітності. З'ясування причин виникнення цих станів – необхідна передумова вдосконалення існуючих методів лікування.

Упродовж останнього десятиліття частота безплідних шлюбів серед пар дітородного віку досягає 15,0–20,0 % [6]. На шляху подолання безпліддя найбільші успіхи здобуто завдяки впровадженню в практику лікування безпліддя допоміжних репродуктивних технологій, зокрема запліднення *in vitro*. Проте, навіть застосовуючи сучасні досягнення репродуктології, все ще не вдається допомогти всім пацієнткам, що звертаються у клініки репродуктивної медицини, завагітніти й народити здорового доношену дитину. Пошук методів підвищення ефективності лікувальних програм запліднення *in vitro* не припиняється.

В останні роки значну увагу приділяють імунологічному чиннику безпліддя, вивчаючи його роль у несприятливому перебігу та завершенні вагітності. Адже плід стосовно матері є генетично напівчужорідним організмом [1]. Дозрівання заплідненої яйцеклітини до плода в напівчужорідному організмі матері може відбуватися за умови достатньої імуносупресії, що заважає реалізації імунної атаки материнського організму на плід [3].

Неефективну імплантацію щораз частіше пов'язують із патологічними змінами ендометрію, розладами імунного статусу та, як наслідок, порушенням його рецептивності. Медіатори запалення в ендометрії, включаючи лейкоцити, імуноглобуліни та цитокіни, відіграють важливу роль у регуляції імунної відповіді та розростанні трофобласта під час імплантації. Успішна імплантація ембріона та підтримання вагітності є результатом делікатного балансу між ембріоном і ендометрієм, що відображає перевагу Th2 цитокінів проти Th1 у ендометрії. Тому будь-який чинник, який

порушує цей баланс, може ушкодити рецептивність ендометрію [3].

Збільшений вміст прозапальних цитокінів часто асоціюється з інфекційними чинниками. Персистенція в ендометрії умовно-патогенних мікроорганізмів і вірусів супроводжується активацією імунопатологічних процесів, наступним збільшенням вмісту прозапальних цитокінів. Це перешкоджає у передімплантаційному періоді локальній імуносупресії, яка є необхідною передумовою імплантації ембріона [2]. Відомо про виявлення таких інфекційних агентів, як *Ureaplasma urealyticum*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis* [7], *Escherichia coli*, *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *Enterococcus faecalis* [8].

Хронічний ендометрит (ХЕ) є предметом наукових багаторічних досліджень [5]. Це патологічний процес запального генезу, що призводить до порушення структури і функції ендометрію, унаслідок чого настають безпліддя, невиношування вагітності, невдалі спроби запліднення *in vitro*. Частота діагностики ХЕ у пацієнток із безпліддям коливається в межах 12,0–46,0 % [12]. ХЕ супроводжується специфічними змінами складу субпопуляції ендометріальних лейкоцитів із порушенням проліферації і секреторної трансформації, що й лежить в основі безпліддя та імплантаційних втрат [4].

Клінічних ознак ХЕ зазвичай немає. Рідко пацієнтки скаржаться на хронічний біль у попереку, диспареунію, збільшену кількість виділень, анормальні маткові кровотечі [11].

Існують різноманітні методи діагностики ХЕ. Доведено можливість діагностики ХЕ за допомогою ультразвукового дослідження, виділено ультразвукові критерії діагностики ХЕ в різні фази менструального циклу [10]. Гістероскопія посідає провідне місце серед діагностичних методів ХЕ. До характерних гістероскопічних ознак ХЕ належать набряк строми, дифузна чи локальна гіперемія, мікрополіпи. Під час проведення гістероскопії зазвичай здійснюють гістологічне дослідження біоптатів

ендометрію. Обов'язковий критерій для встановлення діагнозу ХЕ – виявлення плазматичних клітин, які є кінцевим етапом диференціювання В-клітин у стромі ендометрію. Частота виявлення плазматичних клітин лише за допомогою традиційного застосування гематоксилін-еозину невелика порівняно зі застосуванням імуногістохімічного дослідження (ІГХД) з визначенням CD138, протеоглікану, який локалізується на поверхні плазматичних клітин [9].

Беручи до уваги важливість належної імуносупресії щодо забезпечення сприятливого перебігу вагітності, теоретично аргументовану можливість виявити ХЕ за допомогою діагностичних заходів різновекторного спрямування, вважаємо за доцільне вивчити наявність ХЕ, як імовірного чинника недостатньої ефективності лікування методом запліднення *in vitro* у жінок із репродуктивним розладами.

Мета дослідження. З'ясувати ефективність лікування безпліддя методом запліднення *in vitro* за наявності хронічного ендометриту.

Матеріали й методи дослідження. Проведено ретроспективний аналіз 150 історій хвороб жінок віком 23–41 рік, що лікувалися з приводу неплідності в клініці репродукції людини «Альтернатива».

Лікування безпліддя методом запліднення *in vitro* усім пацієнткам проведено в умовах конфіденційності, за письмово оформленої добровільної згоди пацієнток, детально проінформованих про можливу неефективність спроб (ненастання вагітності) та можливе виникнення ускладнень, навіть за умови суворого дотримання вимог нормативних галузевих документів і медичних стандартів.

Перед початком лікування пацієнток обстежено згідно з наказом МОЗ України № 787 від 09.09.2013 «Про затвердження Порядку застосування допоміжних репродуктивних технологій в Україні». Усім пацієнткам проведено загальне гінекологічне й ультразвукове обстеження органів малого таза, бактеріоскопічний аналіз виділень із піхви, уретри та цервікального каналу, цитологічне дослідження мазків із шийки матки. Крім цього, перед лікуванням методом запліднення *in vitro* застосовано серологічні та специфічні високочутливі методи діагностики ВІЛ-інфекції, сифілісу, гепатитів В і С, інфекцій TORCH-комплексу.

Перед початком лікування у ранню фолікулярну фазу менструального циклу визначено показники гормонального гомеостазу: вміст фолікулостимулювального, лютеїнізуювального, тиротропного гормонів, естрадіолу, пролактину, тестостерону в сироватці крові.

Обстежено також чоловіків пацієнток, яких готували до лікування методом запліднення *in vitro*. Визначено групу крові та резус-фактор; інфікованість сифілісом, вірусами гепатитів В і С, ВІЛ.

Схеми стимуляції яєчників обирали індивідуально, беручи до уваги комплекс детермінантних чинників безпліддя, результати ультразвукового та гормонального моніторингу. Для стимуляції суперовуляції використовували «короткий» протокол із антагоністами гонадотропін-

релізінг гормону (антГн-РГ). Дози лікарських засобів для стимуляції суперовуляції добирали індивідуально, беручи до уваги вік пацієнток, кількість антральних фолікулів і показники гормонів у сироватці крові на той час. Стимуляцію суперовуляції починали з третього дня менструального циклу, здійснюючи ультразвуковий моніторинг. У разі появи домінантного фолікула (фолікулів) діаметром 14,0–15,0 мм призначали лікарські засоби антГн-РГ (але не пізніше сьомого дня стимуляції). Під час ультразвукового моніторингу контрольованої стимуляції яєчників визначали кількість фолікулів, час призначення і вид тригера овуляції.

Для завершення дозрівання ооцитів одноразово внутрішньом'язово вводили 5000,0–10000,0 МО хоріонічного гонадотропіну (ХГ) або агоністи гонадотропін-релізінг гормону дозою 0,2 мг. Через 35–36 годин від часу введення тригера овуляції для отримання ооцитів проводили пункцію яєчників і аспірацію фолікулярної рідини. Процедуру виконували амбулаторно, в асептичних умовах спеціалізованої малої операційної, трансвагінально, під ультразвуковим і доплерометричним контролем із використанням ультразвукового сканера Samsung Medison SonoAce R3, за допомогою пункційних голок 17 G фірми Origio (Данія). Для ембріотрансферу використовували спеціальні катетери фірми Origio (Данія).

Ембріони переносили на п'ятий день розвитку. Ембріотрансфер (ЕТ) здійснювали в стимульованому циклі або кріоконсервованих ембріонів у наступних після стимульованого циклах.

Результати дослідження та їх обговорення. Серед 150 жінок, що проходили лікування методом запліднення *in vitro*, у 89 (59,3 %) вагітність не настала після першого лікувального циклу запліднення *in vitro*. З метою з'ясувати причини ненастання вагітності перед продовженням лікування крім загальноприйнятих клінічних обстежень 58 пацієнткам (І група) проведено гістероскопію у фолікулярну фазу менструального циклу. 31 пацієнтка (ІІ група) відмовилась від проведення діагностичної гістероскопії. Усім пацієнткам І групи для підтвердження чи спростування діагнозу «хронічний ендометрит» під час гістероскопії проведено біопсію ендометрію із наступним гістологічним та імуногістохімічним дослідженням із визначенням CD138.

За допомогою ІГХД наявність CD138 виявлено у 33 (56,9%) пацієнток І групи, попри те що гістероскопічно ХЕ діагностовано лише у 20 (34,5 %) жінок цієї групи. Усім 33 пацієнткам з верифікованим ХЕ призначено відповідне антибактерійне лікування. Для контролю за ефективністю лікування повторно проведено гістологічне дослідження ендометрію за допомогою пайпель-біопсії у фолікулярну фазу менструального циклу. Відсутність CD138 зафіксовано у 28 (84,8 %) із 33 пролікованих пацієнток.

П'ятьом пацієнткам, у яких під час контрольного обстеження виявлено наявність CD138 вдруге, призначено повторний курс лікування ХЕ і відтерміновано продовження лікування методом запліднення *in vitro*.

У 25 (43,1 %) пацієнток І групи ХЕ не діагностовано, за допомогою як гістероскопії, так і ІГХД. Пацієнтки продовжили лікування безпліддя методом запліднення *in vitro*.

Жінки досліджуваних груп не різнились щодо віку, протоколів стимуляції, кількості отриманих яйцеклітин і відсотка бластоутворення. Водночас привернуло увагу збільшення частоти ускладненого гінекологічного анамнезу в минулому, а саме – попередні переривання вагітності, позаматкові вагітності, перенесені інфекції, що передаються статевим шляхом, аномальні маткові кровотечі, а також вищий відсоток пацієнток із трубно-перитонеальним чинником безпліддя у групі жінок із верифікованим ХЕ.

Повторне перенесення ембріонів пацієнткам проведено в кріопротекторі у всіх випадках. Здійснено перенесення вітрифікованих бластоцист п'ятого–шостого дня культивування.

Клінічну вагітність діагностовано у 19 (67,8 %) із 28 пацієнток, що їх успішно вилікували від ХЕ, у 14 (56,0 %) із 25, у яких під час проведення гістероскопії не виявлено патологічних змін ендометрію, та у 13 (41,9 %) із 31, яким не проводили відповідну діагностику після першої негативної спроби перенесення ембріонів у порожнину матки. Найвищого відсотка настання вагітності вдалося досягти у пацієнток без патологічних

змін ендометрію, а саме – у жінок із імуногістохімічно верифікованою відсутністю ХЕ.

Таким чином, підвищення ефективності лікування безпліддя передбачає вчасну діагностику та лікування ХЕ завдяки включенню у перелік обстежень жінок перед початком лікування методом запліднення *in vitro* ІГХД ендометрію з визначенням маркера плазматичних клітин CD138 і усунення виявлених патологічних змін ендометрію у разі потреби.

Висновки. Патологічні зміни ендометрію під час гістероскопії серед жінок із порушенням імплантації виявляють досить часто. Проведення імуногістохімічного дослідження ендометрію з визначенням маркера плазматичних клітин CD138 суттєво підвищує точність верифікації хронічного ендометриту. На ефективність лікування методом запліднення *in vitro* позитивно вплинуло усунення патологічних змін ендометрію, а саме хронічного ендометриту, виявлених під час гістероскопії та імуногістохімічного дослідження.

На результативність лікування методом запліднення *in vitro* впливають численні чинники, подекуди ще нам не відомі. Пошук причин невдач імплантації не припиняється. Залучення більшої кількості пацієнток у дослідження в майбутньому дасть змогу глибше аналізувати отримані результати й удосконалювати існуючі методи лікування.

Список літератури

1. Гаврилюк АМ. Роль HLA-антигенів у порушеннях репродуктивної функції жінки. Медицинские аспекты здоровья женщины. 2010;2(29):42–49 (Gavrilyuk AM. The role of HLA antigens in impaired reproductive function of a woman. Medical Aspects of Woman's Health. 2010;2:42-49) (Russian)
2. Доброхотова ЮЭ, Сухих ГТ, Озерова РИ. Инфекционно-иммунологические аспекты неразвивающейся беременности: возможности цитокиновой терапии в программе реабилитации в раннем послеабортном периоде (обзор литературы). Проблемы репродукции. 2006;1:15–20 (Dobrokhotova YE, Sukhyh GT, Ozerova RI. Infectious-immunological aspects of undeveloped pregnancy: opportunities for cytokine therapy in the rehabilitation program in the early post-abortion period (literature review). Problems of Reproduction. 2006;1:15-20) (Russian)
3. Дранік ГМ. Імунологія репродукції. Клінічна імунологія та алергологія. Київ: Здоров'я; 2006. 552–582 (Dranik GM. Immunology of reproduction. Clinical immunology and allergology. Kyiv: Health; 2006. 552-582) (Ukrainian)
4. Коваленко ЯА, Крутова ВА, Наумова НВ, Чуприненко ЛМ. Эффективность программы экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов у женщин с хроническим неспецифическим эндометритом. Кубанский научный медицинский вестник. 2017;24(6):59–64 (Kovalenko YA, Krutova VA, Naumova NV, Chuprinenko LM. Effectiveness of an extracorporeal fertilization and embryo transfer program in women with chronic non-specific endometritis. Kuban Scientific Medical Journal. 2017;24(6):59-64) (Russian) <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2017-24-6-59-64>
5. Сухих ГТ, Шуршалина АВ. Хронический эндометрит. Руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010. 64 с (Sukhyh GT, Shurshalina AV. Chronic endometritis. Guidance. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. 64 p.) (Russian)
6. Шмидт АА, Замятин СА, Гончар ИС, Коровин АЕ, Городнюк АЕ, Коцур АВ. Эпидемиология бесплодия в России и за рубежом. Клиническая патофизиология. 2019;25(1):9–12 (Schmidt AA, Zamyatin CA, Gonchar IS, Korovin AE, Gorodnyuk AE, Kotsur AV. The epidemiology of infertility in Russia and abroad. Clinical Pathophysiology. 2019;25(1):9-12) (Russian)
7. Cicinelli E, Trojano G, Mastromauro M, Vimercati A, Marinaccio M, Mitola PC, Resta L, deZiegler D. Higher prevalence of chronic endometritis in women with endometriosis: a possible etiopathogenetic link. Fertil Steril. 2017;108(2):289–295. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.05.016>
8. Haggerty CL, Peipert JF, Weitzen S, Hendrix SL, Holley RL, Nelson DB, et al. Predictors of Chronic Pelvic Pain in an Urban Population of Women With Symptoms and Signs of Pelvic Inflammatory Disease. Sex Transm Dis. 2005;32(5):293–299. <https://doi.org/10.1097/01.olq.0000162361.69041.a5>
9. McQueen DB, Perfetto CO, Hazard FK, Lathi RB. Pregnancy outcomes in women with chronic endometritis and recurrent pregnancy loss. Fertil Steril. 2015;104(4):927–931. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.06.044>
10. Radzinsky VE, Kostin IN, Petrov Yu A, Polina ML, Gasanova BM. Diagnostic significance of chronic endometritis macrotypes differentiation among women with reproductive losses. Gynecol Endocrinol. 2017;33(1 suppl):36–40. <https://doi.org/10.1080/09513590.2017.1399697>
11. Romero R, Espinoza J, Mazor M. Can endometrial infection/inflammation explain implantation failure, spontaneous abortion, and preterm birth after in vitro fertilization? Fertil Steril. 2004;82(4):799–804. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2004.05.076>
12. Takebayashi A, Kimura F, Kishi Y, Ishida M, Takahashi A, Yamanaka A et al. The association between endometriosis and chronic endometritis. PLoS One. 2014;9(2):e88354. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0088354>

Стаття надійшла до редакції журналу 13.01.2020 р.

Ефективність лікування безпліддя методом запліднення *in vitro* за наявності хронічного ендометриту

Л. Б. Маркін, Л. І. Сегедій

Вступ. Існують різноманітні методи діагностики ХЕ. Залишається актуальним визначення ефективності використання сучасних методів лікування безпліддя, а саме – запліднення *in vitro* за наявності ХЕ.

Мета. З'ясувати ефективність лікування безпліддя методом запліднення *in vitro* за наявності хронічного ендометриту.

Матеріали й методи. Проведено ретроспективний аналіз 150 історій хвороб жінок віком 23–41 рік, що лікувалися з приводу неплідності в клініці репродукції людини «Альтернатива». У 89 (59,3 %) пацієнток вагітність не настала після першого лікувального циклу запліднення *in vitro*. Для з'ясування причин ненастання вагітності перед продовженням лікування методом запліднення *in vitro* 58 (I група) пацієнткам проведено гістероскопію у фолікулярну фазу менструального циклу. 31 пацієнтка (II група) відмовилась від проведення діагностичної гістероскопії. Усім пацієнткам I групи під час гістероскопії проведено біопсію ендометрію з наступним гістологічним та імуногістохімічним дослідженням із визначенням CD138.

Результати. За допомогою імуногістохімічного дослідження наявність CD 138 виявлено у 33 (56,9 %) пацієнток I групи, попри те що гістероскопічно ХЕ діагностовано лише у 20 (34,5 %) жінок цієї групи. Усім 33 пацієнткам з верифікованим ХЕ призначено відповідне антибактерійне лікування. Для контролю за ефективністю лікування повторно проведено гістологічне дослідження ендометрію за допомогою пайпель-біопсії у фолікулярну фазу менструального циклу. Відсутність CD138 зафіксовано у 28 (84,8 %) із 33 пролікованих пацієнток. У 25 (43,1 %) пацієнток I групи ХЕ не діагностовано.

Повторне перенесення ембріонів пацієнткам проведено в кріопротоколі у всіх випадках.

Клінічну вагітність діагностовано у 19 (67,8 %) із 28 пацієнток, що їх успішно вилікували від ХЕ, у 14 (56,0 %) із 25, у яких під час проведення гістероскопії не виявлено патологічних змін ендометрію, та у 13 (41,9 %) із 31, яким не проводили відповідну діагностику після першої негативної спроби перенесення ембріонів у порожнину матки.

Висновки. Частота виявлення патологічних змін ендометрію під час гістероскопії серед жінок із порушенням імплантації залишається високою. Проведення імуногістохімічного дослідження ендометрію з визначенням маркера плазматичних клітин CD138 суттєво підвищує точність верифікації хронічного ендометриту. На ефективність лікування методом запліднення *in vitro* позитивно вплинуло усунення патологічних змін ендометрію, а саме – хронічного ендометриту, виявлених під час гістероскопії та імуногістохімічного дослідження.

Ключові слова: хронічний ендометрит, безпліддя, імуногістохімічне дослідження ендометрію, запліднення *in vitro*.

Effectiveness of *in Vitro* Fertilization Treatment in the Presence of Chronic Endometritis

L. Markin, L. Shedi

Introduction. For today, reproductive disorders are an urgent problem not only in Ukraine, but all over the world. Finding out the causes of these conditions is a prerequisite for improving existing treatments. Unfortunately, even using the latest advances in reproductology, it is still not possible to help all patients who go to reproductive medicine clinics to become pregnant and have a healthy full-term baby. There are a lot of ongoing research to improve the effectiveness of *in vitro* fertilization (IVF) treatment. Chronic endometritis (CE) has been the subject of scientific research for many years. Today, there are various methods of diagnosis of CE. They include ultrasound examination, hysteroscopy, histological and immunohistochemical staining for CD138 detection in endometrial tissue. It remains relevant to determine the effectiveness of infertility treatment in the presence of CE in case of *in vitro* fertilization treatment.

The aim of the study. To determine the effectiveness of *in vitro* fertilization treatment in the presence of chronic endometritis.

Materials and methods. A retrospective analysis of 150 case histories of women aged 23 to 41 years treated for infertility was conducted at the Alternative Human Reproduction Clinic. In 89 (59.3 %) patients the pregnancy did not occur after the first treatment cycle of IVF. To find out why pregnancy did not occur, hysteroscopy during the

follicular phase of the menstrual cycle was performed in 58 patients (group I) before continuing IVF treatment. 31 patients (group II) refused to undergo diagnostic hysteroscopy. All patients of group I underwent hysteroscopy with biopsy of the endometrium, followed by histological and immunohistochemical examination with determination of CD138.

Results. Using immunohistochemical examination, the presence of CD138 was detected in 33 (56.9 %) patients of group I, despite the fact that hysteroscopically CE was diagnosed in only 20 (34.5 %) women in the same group. All 33 patients with verified CE were assigned appropriate antibacterial treatment. To control the effectiveness of the treatment, histological examination of the endometrium by pipel biopsy during the follicular phase of the menstrual cycle was performed. The absence of CD138 was recorded in 28 (84.8 %) of the 33 patients after treatment. In 25 (43.1 %) patients of group I, CE were not diagnosed.

For the second IVF attempt, a frozen embryo transfer was performed in all cases.

Clinical pregnancy was diagnosed in 19 (67.8 %) of 28 successfully treated patients with CE, 14 (56.0 %) of 25 who had no abnormal endometrial changes during hysteroscopy and 13 (41.9 %) of the 31 who were not diagnosed with hysteroscopy after the first negative attempt of IVF.

Conclusions. The incidence of abnormal endometrial changes during hysteroscopy in women with impaired implantation remains high. Conducting an immunohistochemical staining of the endometrium with the determination of a marker of plasma cells CD138 significantly increases the accuracy of verification of chronic endometritis. The effectiveness of in vitro fertilization treatment was positively affected by the elimination of pathological changes in the endometrium, namely, chronic endometritis detected during hysteroscopy and immunohistochemical examination.

Keywords: chronic endometritis, infertility, endometrial immunohistochemical staining, IVF.



**У. О. Абрагамович, Л. В. Циганик,
О. О. Абрагамович, М. Л. Фармага,
О. Т. Романюк**

Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького

Ефективність комплексного диференційованого лікування хворих на системний червоний вовчак з урахуванням особливостей ремоделювання кісткової тканини

Вступ. Системний червоний вовчак (СЧВ) – автоімунна хвороба з властивими їй множинними патологічними процесами в різних органах та системах, у тому числі й у кістковій, від тяжкості ураження яких залежить фізичний, психологічний і соціальний стан хворого [4]. Так, остеопороз (ОП) та симптоматичні переломи, що виникають у хворих на СЧВ, мають суттєвий негативний вплив на їхню якість життя (ЯЖ), який у разі компресійних переломів хребців полягає у нездатності впоратися із повсякденними завданнями через постійний біль у спині, а в разі перелому шийки стегна – обмежену мобільність [3]. Часто ця проблема стосується людей працездатного віку, а отже, має не тільки медичний, а й соціально-економічний характер [2].

Вважається, що у виникненні проблем із кістковою тканиною у хворих на СЧВ основну роль відіграють прискорений остеокластогенез, індукований прозапальними цитокінами, які продукуються в надлишку, особливо у фазі загострення хвороби, та порушення остеобластогенезу, внаслідок чого порушуються метаболічні процеси у кістці [1, 6]. Інтенсивність ремоделювання кістки залежить також від показників регуляції кальцієво-фосфорного обміну (КФО), а саме – вітаміну Д, дефіцит якого у хворих на СЧВ безпосередньо призводить не тільки до зниження мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ), але й до активізації автоімунних процесів та, як наслідок, додаткового каталізування порушень метаболізму в кістках.

До сьогодні насущною є проблема ефективного лікування кісток у хворих на СЧВ, немає методичних рекомендацій, які б передбачали диференційоване використання лікарських засобів (ЛЗ) із урахуванням пріоритетного патогенетичного чинника [5], огульно з метою запобігти негативному впливу глюкокортикоїдів хворим на СЧВ призначають комбіновані лікарські

засоби (ЛЗ) солей кальцію і вітаміну Д, не беручи до уваги ступінь дефіциту вітаміну, а для мінімізації високого ризику виникнення вторинних переломів – ЛЗ антирезорбтивної дії, нехтуючи маркерами кісткового ремоделювання, що й визначило потребу виконання цього дослідження.

Мета дослідження. З'ясувати ефективність комплексного диференційованого лікування хворих на системний червоний вовчак із урахуванням особливостей ремоделювання кісткової тканини.

Матеріали й методи дослідження. Після отримання письмової згоди на проведення комплексного обстеження, згідно з принципами Гельсінкської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину, а також відповідними законами України, у рандомізований спосіб із попередньою стратифікацією за наявністю СЧВ (за критеріями ACR, 1997), жіночої статі у пременопаузальному періоді (вік 21–51 рік (середній вік на час обстеження $41,13 \pm 12,04$)) та ознак зменшення МЩКТ (за результатами двоенергетичної рентгенівської денситометрії (ДРА)), у дослідження залучено 57 хворих, які лікувалися у ревматологічному відділі КНП ЛОР «Львівська обласна клінічна лікарня» у 2012–2017 рр.

Середня тривалість хвороби $10,08 \pm 0,72$ року, усі хворі вживали метилпреднізолон (у перерахунку на преднізолон від 5,0 до 30,0 мг/добу (середня доза $8,99 \pm 0,65$ мг/добу, середня курсова доза $224,69 \pm 97,6$ г)) та ЛЗ кальцію (добова доза 1000,0 мг) у комбінації з вітаміном Д (добова доза 400,0 МО); середня тривалість лікування глюкокортикоїдами (ГК) відповідала середній тривалості хвороби.

До контрольної групи (КГ) увійшли 25 практично здорових жінок у пременопаузальному статусі відповідного віку.

Дослідження виконували у два етапи. *Перший етап* поділено на два послідовні кроки. *Перший крок* присвячено дослідженню показників КФО і маркерів його регуляції за результатами оцінки вмісту загального Са, Ca^{2+} , Р, вітаміну Д й паратгормону (ПТГ) в сироватці крові та Са, Р в сечі, а також оцінюванню остеобластної функції за показниками вмісту в сироватці крові остеокальцину, P_1NP , а остеокластної – вмісту в сироватці крові β -crosslaps у хворих на СЧВ і КГ, порівнянню їх. *Другий крок* полягав у обґрунтуванні модифікованого комплексного диференційованого лікування хворих на СЧВ з урахуванням особливостей ремоделювання кісткової тканини.

Другий етап дослідження теж передбачав два послідовні кроки. *Перший крок* полягав у оцінюванні ефективності модифікованого лікувального комплексу, *другий* – у порівнянні ефективності диференційованого лікування з урахуванням особливостей ремоделювання кісткової тканини та за стандартною методикою. Для виконання другого етапу хворих на СЧВ поділили рандомізованим способом на дві групи: дослідну (ДГ), до якої увійшли 22 хворі, що отримували лікування за модифікованою нами методикою, та групу порівняння (ГП) – 21 хвора, курацію яких здійснювали за стандартною методикою. Оцінювання ефективності лікування передбачало суб'єктивну оцінку, а саме – заповнення пацієнтами до та після лікування опитувальників якості життя (ЯЖ) – MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36) зі статистичним опрацюванням результатів у обох групах, а також об'єктивну, тобто оцінювання дослідником клінічно-лабораторно-інструментальних показників хворих до і після завершення курсу лікування, зі статистичним порівнянням отриманих результатів. Оцінювання результатів лікування відповідало таким критеріям: відмінний результат – одужання; добрий результат – значне поліпшення, більшість показників нормалізувалися; задовільний результат – незначне поліпшення, окремі показники поліпилися; поганий результат – без поліпшення; дуже поганий результат – погіршення, трансформація в онкологічну хворобу або смерть.

Фактичний матеріал опрацьовано на персональному комп'ютері в програмі EViews (Quantitative Micro Software) та Excel (Microsoft) із використанням описової статистики, дисперсійного аналізу ANOVA, z-критерію для порівняння двох часток. Отримані результати представляли у вигляді $M(p_1; p_2)$, де M – середнє арифметичне, p_1 – нижня межа 95,0%-го довірчого інтервалу середнього арифметичного, p_2 – верхня межа 95,0%-го довірчого інтервалу середнього арифметичного, n – кількість обстежених пацієнтів у групі. Статистично достовірною вважали різницю, якщо $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. Результати дослідження, виконані як *перший крок першого етапу* (табл. 1), свідчать, що середні значення досліджуваних показників КФО у крові хворих на СЧВ і КГ достовірно не відрізнялися. Щодо маркерів регуляції мінерального обміну кісткової тканини, то на відміну від ПТГ, середні значення якого достовірно

не відрізнялися між хворими на СЧВ і здоровими, вміст вітаміну Д був достовірно меншим у хворих на СЧВ. Оцінюючи маркери остеобластної функції, ми виявили відмінність між показниками у хворих на СЧВ і жінок КГ, які полягали в тому, що середнє значення остеокальцину у хворих було достовірно нижчим, ніж у здорових осіб. Щодо оцінки показників остеокластної функції, то за середніми значеннями β -crosslaps спостерігалася достовірна різниця між двома обстежуваними когортами з більш високими показниками у хворих на СЧВ.

Таблиця 1

Середні значення показників ремоделювання кісткової тканини в сироватці крові хворих дослідної групи та у здорових осіб контрольної групи

Показники	ДГ	КГ
Загальний Са (сироватка)	$2,42 \pm 0,26$	$2,43 \pm 0,20$
Ca^{2+} (сироватка)	$1,24 \pm 0,21$	$1,22 \pm 0,30$
Р (сироватка)	$1,29 \pm 1,36$	$1,22 \pm 0,4$
ПТГ (сироватка)	$48,58 \pm 41,97$	$46,89 \pm 22,51$
Вітамін Д	$15,53 \pm 8,13^*$	$21,22 \pm 10,29$
Остеокальцин	$11,19 \pm 5,52^*$	$18,34 \pm 3,74$
P_1NP	$47,32 \pm 27,21$	$39,67 \pm 11,70$
β -crosslaps	$0,51 \pm 0,28^*$	$0,26 \pm 0,06$

Примітка. * – $p < 0,05$ за t-критерієм Стюдента порівняно з показниками у практично здорових осіб відповідних віку й статі.

Отримані результати свідчать про особливості кісткового ремоделювання у хворих на СЧВ, які стосуються недостатності вітаміну Д, порушення остеобластної та остеокластної функцій. Із огляду на це, виокремлено чотири групи хворих: I (16 хворих, 28,07 %) – зі зменшеним вмістом вітаміну Д ($<30,0$ нг/л), збереженою остеобластною та остеокластною функціями; II (4 хворі, 7,02 %) – із недостатністю вітаміну Д ($<30,0$ нг/л), збереженою остеобластною і посиленою остеокластною функціями; III (16 хворих, 28,07 %) – із недостатністю вітаміну Д ($<30,0$ нг/л), послабленою остеобластною і посиленою остеокластною функціями; IV (19 хворих, 33,33 %) – із недостатністю вітаміну Д ($<30,0$ нг/л), послабленою остеобластною і збереженою остеокластною функціями (табл. 2).

Другий крок першого етапу, який присвячений обґрунтуванню диференційованого комплексного лікування хворих на СЧВ, із огляду на особливості кісткового метаболізму у хворих на СЧВ, дозволяє призначити диференційоване лікування залежно від вмісту вітаміну Д, як маркера регуляції КФО, остеокальцину і β -crosslaps, як основних маркерів порушення остеобластної та остеокластної функцій. Міцність кістки, як відомо, залежить від мінеральних речовин, представлених

переважно мікрокристалами фосфату кальцію. Дефіцит вітаміну Д призводить до зменшення всмоктування кальцію у кишці та збільшення його екскреції у нирках, що своєю чергою спричиняє активізацію резорбтивних процесів за участю остеокластів у кістковій тканині для відновлення сталої концентрації кальцію у сироватці крові. Недостатня мінералізація кістки виявляється ізольованим чи генералізованим болем у кістках і м'язах. Дефіцит вітаміну Д часто спричиняє міопатію, проявами якої є зниження м'язової сили, особливо у проксимальних м'язах, утруднення ходьби, порушення рівноваги, схильність до падінь, унаслідок чого збільшується ризик переломів.

Таблиця 2

Групи хворих на системний червоний вовчак, виокремлені з урахуванням особливостей ремоделювання кісткової тканини

Групи, N = 57	ДГ			КГ
	Віта- мін Д	Остео- кальцин	β -cross- laps	
I, n = 16	16,72 $\pm$ 3,31	16,78 $\pm$ 2,63	0,21 $\pm$ 0,15	Вітамін Д – 21,22 $\pm$ 10,29; остеокальцин – 18,34 $\pm$ 3,74; β -crosslaps – 0,26 $\pm$ 0,06
II, n = 4	9,04* $\pm$ 1,39	19,48 $\pm$ 3,71	0,69* $\pm$ 0,08	Вітамін Д – 21,22 $\pm$ 10,29; остеокальцин – 18,34 $\pm$ 3,74; β -crosslaps – 0,26 $\pm$ 0,06
III, n = 16	12,58* $\pm$ 6,62	7,38* $\pm$ 3,04	0,84* $\pm$ 0,21	Вітамін Д – 21,22 $\pm$ 10,29; остеокальцин – 18,34 $\pm$ 3,74; β -crosslaps – 0,26 $\pm$ 0,06
IV, n = 19	10,28* $\pm$ 3,77	7,96* $\pm$ 3,18	0,31 $\pm$ 0,09	Вітамін Д – 21,22 $\pm$ 10,29; остеокальцин – 18,34 $\pm$ 3,74; β -crosslaps – 0,26 $\pm$ 0,06

Примітка. * – $p < 0,05$ за t-критерієм Стюдента порівняно з показниками у практично здорових осіб відповідних віку й статі.

Таким чином, вітамін D у поєднанні з Ca має бути обов'язковим компонентом лікування кісток у хворих на СЧВ, призначеним у адекватних дозах. Хворим на СЧВ слід додати ЛЗ кальцію карбонату чи цитрату (1000 мг/день), які з-поміж інших солей кальцію всмоктуються найліпше, та вітамін Д дозою, що залежить від його вмісту у крові ($\geq 20,0$ нг/л – 600,0 IU/день, 10,0–20,0 нг/л – 1000,0 IU/день, $< 10,0$ нг/л – 2000,0 IU/день) з метою послаблення негативного впливу ГК, який полягає у пригніченні абсорбції кальцію у кишці та збільшенні його екскреції з сечею, а також сповільненні синтезу й метаболізму вітаміну Д, зменшенні кількості рецепторів до нього.

Кістковий обмін залежить від двох різноспрямованих і взаємозв'язаних процесів: формування кісткової тканини, яке здійснюється остеобластами, та резорбції за участю остеокластів. У хворих на СЧВ процес кісткової резорбції переважає над формуванням кісткової тканини через опосередковану дію прозапальних цитокінів. У лікувальний комплекс хворих із ослабленою остеобластною функцією, біохімічним маркером якої є зменшений вміст остеокальцину – кісткового глютамінового білка, що синтезується остеобластами

під час утворення кістки, рекомендуємо додати альфакальцидол дозою 1,0 мкг/добу, який стимулює процеси формування кістки через безпосередній вплив на остеобласти: їх синтез, проліферацію та диференціювання, а також поліпшує мінералізацію кісткового матриксу. Альфакальцидол є активним метаболітом вітаміну Д, який поліпшує всмоктування кальцію і зменшує його екскрецію з сечею, тому не потребує додаткового призначення кальцію чи холекальциферолу. Хворим із посиленою остеокластною функцією, що характеризується підвищеною концентрацією у сироватці крові β -crosslaps – ізомеризованого C-кінцевого телопептиду, специфічного для деградації колагену I типу в кістці, радимо застосовувати бісфосфонати (БФ), які є потужними інгібіторами резорбції кісткової тканини завдяки зменшенню кількості остеокластів через прискорення їх апоптозу. БФ мають високу афінність до кристалів гідроксиапатиту, які є основою їх клінічного застосування: вони адсорбуються мінералізованою поверхнею кістки і поглинаються остеокластами, втручаючись у процеси кісткової резорбції.

Беручи до уваги особливості кісткового ремоделювання, ми розробили алгоритм комплексного диференційованого лікування хворих кожної із чотирьох виокремлених груп:

I група $\Rightarrow$ кальцію карбонат/кальцію цитрат 1000,0 мг/день + віт. Д 600,0 IU/день (дефіцит віт. Д, $\geq 20,0$ нг/л)/ віт. Д 1000,0 IU/день (дефіцит віт. Д, 10,0–20,0 нг/л)/ віт. Д 2000,0 (дефіцит віт. Д, $< 10,0$ нг/л).

II група $\Rightarrow$ кальцію карбонат/кальцію цитрат 1000,0 мг/день + віт. Д 600,0 IU/день (дефіцит віт. Д, $\geq 20,0$ нг/л)/ віт. Д 1000,0 IU/день (дефіцит віт. Д, 10,0–20,0 нг/л)/ віт. Д 2000,0 (дефіцит віт. Д, $< 10,0$ нг/л) + алендронат 70,0 мг/тиждень.

III група $\Rightarrow$ дієта, збагачена кальцієм + альфакальцидол 1,0 мкг/добу + алендронат 70,0 мг/тиждень.

IV група $\Rightarrow$ дієта, збагачена кальцієм + альфакальцидол 1,0 мкг/добу.

Результати виконання *першого кроку другого етапу*, присвяченого оцінюванню ефективності лікування, яке передбачало суб'єктивну оцінку, а саме – заповнення пацієнтами до початку й після лікування опитувальників ЯЖ – MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36) зі статистичним опрацюванням результатів у обох групах, а також об'єктивну, тобто оцінювання дослідником клінічно-лабораторно-інструментальних показників хворих до і після завершення курсу лікування, зі статистичним порівнянням отриманих результатів, представлені в табл. 3 та на рис. 1–3.

Показник ФА, що характеризує ступінь обмеження виконання фізичних навантажень через стан здоров'я, статистично достовірно ($p < 0,05$) підвищувався із 16,82 бала (15,01; 18,62) до 21,23 бала (19,42; 23,03) у хворих ДГ, на відміну від ГП, у яких ФА зменшилася з 17,42 бала (14,94; 19,15) до 16,04 бала (13,58; 18,52) ($p = 0,26$). Показник РФ, який відображає вплив фізичного стану на повсякденну діяльність, у обох групах зростає, однак лише у хворих ДГ відбулося статистично достовірне ($p < 0,05$) поліпшення стану (з 5,05 бала (4,54; 5,55)

до 6,18 бала (5,56; 6,71). У хворих ГП зміни показника РФ були незначними, а саме – з 5,14 бала (4,68; 5,60) до 5,47 бала (5,02; 5,92); $p = 0,14$). У хворих ДГ підтверджувалося достовірне послаблення ІБ порівняно з початком модифікованого лікування (з 5,82 бала (4,81; 6,83) до 7,86 бала (6,78; 8,94); $p < 0,05$). Хворі, які отримували стандартне лікування, не зауважили суттєвого поліпшення, що відобразилося в оцінюванні показника ІБ – 6,67 бала (6,08; 7,25) до та 5,81 бала (4,76; 6,86); $p = 0,53$) після лікування.

Таблиця 3

Оцінка якості життя у хворих дослідної групи та групи порівняння за результатами інтерв'ю за допомогою опитувальника SF-36 до і після лікування

№ з/п	Показники	До лікування		Після лікування	
		ДГ $n = 22$	ГП $n = 21$	ДГ $n = 22$	ГП $n = 21$
1	Фізична активність (ФА)	16,82 (15,01; 18,62)	17,05 (14,94; 19,15)	21,23* (19,42; 23,03)	16,04 (13,58; 18,52)
2	Роль фізичних проблем у обмеженні життєдіяльності (РФ)	5,05 (4,54; 5,55)	5,14 (4,68; 5,60)	6,18* (5,66; 6,71)	5,47 (5,02; 5,92)
3	Інтенсивність болю (ІБ)	5,82 (4,81; 6,83)	6,67 (6,08; 7,25)	7,86* (6,78; 8,94)	5,81 (4,76; 6,86)
4	Загальне здоров'я (ЗЗ)	14,68 (13,31; 16,05)	13,86 (12,07; 15,64)	19,95* (18,62; 21,29)	14,38 (12,39; 16,37)
5	Життєздатність (ЖЗ)	13,68 (12,11; 15,26)	14,86 (13,59; 16,12)	20,36* (19,05; 21,29)	15,85 (14,27; 17,45)
6	Соціальна активність (СА)	5,73 (4,49; 6,50)	6,10 (5,33; 6,86)	7,82* (7,13; 8,51)	6,38 (5,60; 7,16)
7	Роль емоційних проблем у обмеженні життєдіяльності (РЕ)	3,95 (3,58; 4,33)	4,05 (3,74; 4,35)	5,14* (4,79; 5,50)	4,48 (3,94; 5,01)
8	Психічне здоров'я (ПЗ)	14,68 (12,86; 16,50)	15,57 (13,71; 17,43)	22,36* (19,95; 24,77)	17,52 (15,30; 19,75)
9	Загальний бал	80,41 (78,62; 82,20)	83,29 (77,30; 89,27)	110,91* (103,78; 118,03)	85,95 (77,59; 94,31)

Примітка. * – статистично достовірна різниця порівняно з показником у ДГ до лікування ($p < 0,05$).

Оцінка ЗЗ у хворих ДГ після проведеного лікування достовірно підвищилася з 14,68 бала (13,31; 16,05) до 19,95 бала (18,62; 21,29); $p < 0,05$). У хворих із ГП показник оцінки ЗЗ теж дещо поліпшився, проте недостовірно (з 13,86 бала (12,07; 15,64) до 14,38 бала (12,39; 16,37); $p = 0,32$). Оцінка ЖЗ достовірно зросла після лікування у хворих ДГ (з 13,68 бала (12,1; 15,26) до 20,36 бала (19,05; 21,29); $p < 0,05$). Серед хворих

ГП показник ЖЗ був у середньому оцінений майже на 1 бал вище (з 14,86 бала (13,59; 16,12) до 15,85 бала (14,27; 17,45); $p = 0,16$), проте ця різниця була статистично недостовірною. Суб'єктивна оцінка показника СА показала достовірне його поліпшення у пацієнтів ДГ (з 5,73 бала (4,49; 6,50) до 7,82 бала (7,13; 8,51); $p < 0,05$). У хворих ГП СА, яка визначалася їх емоційним і фізичним станом, дещо зросла після проведеного лікування, проте недостовірно (з 6,10 бала (5,33; 6,86) до 6,38 бала (5,60; 7,16); $p = 0,29$). Оцінка ступеня обмеження своєї щоденної діяльності через емоційні проблеми (показник РЕ) хворими ДГ до лікування була достовірно нижчою (3,95 бала (3,58; 4,33), ніж після лікування (5,14 бала (4,79; 5,50); $p < 0,05$). У хворих ГП позитивна динаміка показника РЕ після лікування не була такою ж переконливою (з 4,05 бала (3,74; 4,35) до 4,48 бала (3,94; 5,01) ($p = 0,08$). Ступінь ПЗ пацієнти ДГ оцінили у 14,68 бала (12,86; 16,50) до лікування та у 22,36 бала (19,95; 24,77) після лікування ($p < 0,05$). У осіб ГП також спостерігалися позитивні зміни щодо ПЗ (з 15,57 бала (13,71; 17,43) до 17,52 бала (15,30; 19,75), проте зростання показника ПЗ у хворих ГП є недостовірним ($p = 0,08$). Підсумова кількість балів до і після лікування, ми виявили їх достовірне зростання у хворих ДГ (з 80,41 бала (78,62; 82,20) до 110,91 бала (103,78; 118,03); $p < 0,05$). У хворих ГП зафіксовано зростання з 83,29 бала (77,30; 89,27) до 85,95 бала (77,59; 94,31), $p = 0,30$ (рис. 1, 2).

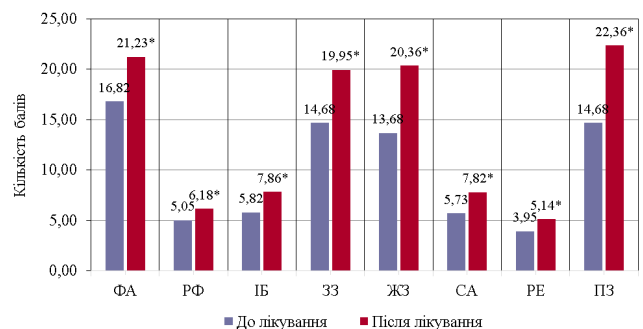


Рис. 1. Оцінка ЯЖ у хворих ДГ за результатами інтерв'ю за допомогою опитувальника SF-36 до і після лікування.

Примітка. * – статистично достовірна різниця порівняно з показником у ДГ до лікування ($p < 0,05$).

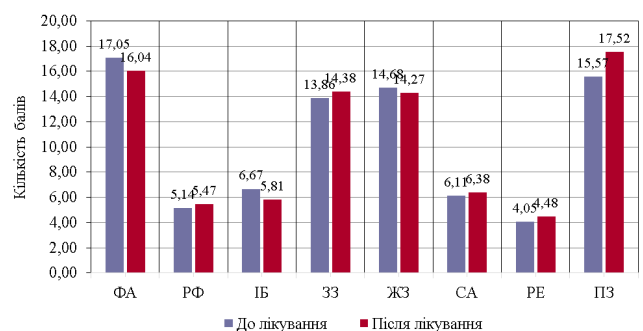


Рис. 2. Оцінка ЯЖ у хворих ГП за результатами інтерв'ю за допомогою опитувальника SF-36 до і після лікування.

Результати об'єктивного оцінювання дослідником ефективності диференційованого лікування з урахуванням особливостей ремоделювання кісткової тканини представлені у табл. 4 і на рис. 3.

Таблиця 4

Результати об'єктивного оцінювання ефективності диференційованого лікування хворих дослідної групи та групи порівняння

№ з/п	Результат лікування	ДГ n = 22		ГП n = 21	
		N	%	N	%
1	Відмінний	0	0,00	0	0,00
2	Добрий	12	54,55	7	33,33*
3	Задовільний	6	27,27	8	38,10*
4	Поганий	4	18,18	6	28,57*
5	Дуже поганий	0	0,00	0	0,00

Примітка. * – статистично достовірна різниця порівняно з показником у ДГ ($p < 0,05$).

Відмінного результату лікування не досягнуто у хворих жодної групи. Добрий результат зафіксовано у 12 хворих ДГ (54,55 %) і 7 хворих ГП (33,33 %), задовільний – у 6 (27,27 %) і 8 хворих (38,10 %) відповідно, а поганий – у 4 (18,18 %) і 6 хворих (28,57 %) відповідно. Дуже поганий результат лікування не зафіксовано ні серед хворих ДГ, ні ГП ($p < 0,05$).

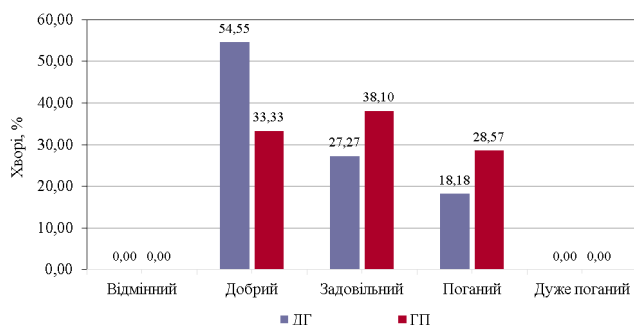


Рис. 3. Результати об'єктивного оцінювання ефективності диференційованого лікування хворих ДГ і ГП.

Примітка. * – статистично достовірна різниця порівняно з показником у ДГ ($p < 0,05$).

Результати *другого кроку другого етапу* дослідження, який полягав у з'ясуванні ефективності модифікованого нами лікувального комплексу з порівнянням результатів ефективності лікування кісток у хворих на системний червоний вовчак за модифікованою і стандартною методиками, представлені у табл. 5 і на рис. 4.

Таблиця 5

Результати порівняння ефективності лікування кісток за модифікованою і стандартною методиками у хворих на системний червоний вовчак, оціненої за результатами інтерв'ю за допомогою опитувальника SF-36

№ з/п	Показники	ДГ, %	ГП, %
1	Фізична активність (ФА)	26,22*	-5,92
2	Роль фізичних проблем у обмеженні життєдіяльності (РФ)	22,38*	6,42
3	Інтенсивність болю (ІБ)	35,05*	-12,89
4	Загальне здоров'я (ЗЗ)	35,90*	3,75
5	Життєздатність (ЖЗ)	48,83*	6,66
6	Соціальна активність (СА)	36,47*	4,59
7	Роль емоційних проблем у обмеженні життєдіяльності (РЕ)	30,13*	10,62
8	Психічне здоров'я (ПЗ)	52,32*	12,52
9	Загальний бал	37,93*	3,19

Примітка. * – статистично достовірна різниця порівняно з показником у ДГ ($p < 0,05$).

Отримані результати оцінювання анкети SF-36 свідчать про поліпшення ЯЖ у хворих обох груп після проведеного лікування, за винятком ФА та ІБ, які погіршилися у ГП. Проте лише у пацієнтів, які отримували модифіковане лікування, спостерігався достовірно виражений позитивний вплив на показники фізичного та психічного здоров'я.

Показник ФА у ДГ зріс на 26,22 %, на відміну від ГП, де ступінь обмеження виконання навантажень через фізичний стан погіршився на 5,92 %. У двох групах після проведеного лікування фізичний стан пацієнтів і далі обмежував їхню повсякденну діяльність, однак у ДГ за оцінкою респондентів спостерігалася зростання РФ на 22,38 %, у ГП – лише на 6,42 %. Хворі, які отримували диференційоване лікування, підтвердили послаблення ІБ на 35,05 %, натомість особи ГП зауважили посилення ІБ на 12,89 %. Хворі ДГ фіксували поліпшення стану свого здоров'я на 35,90 %, а відповідний показник у ГП був оцінений лише на 3,75 % вище. Показник ЖЗ суттєво зріс у хворих ДГ (на 48,83 %), у ГП позитивна динаміка ЖЗ була менш помітною (6,66 %). Респонденти обох груп указали на поліпшення взаємовідносин із оточуючими (СА збільшилася на 36,47 % у ДГ і на 4,59 % у ГП). Ступінь обмеження своєї щоденної діяльності внаслідок емоційних проблем хворі ДГ оцінили на 30,13 % вище після лікування, а ГП лише на 10,62 %. У хворих на СЧВ спостерігалися достовірні

позитивні зміни, які стосувалися психічного благополуччя, на 52,37 % після отриманого модифікованого лікування у ДГ та на 12,52 % у ГП (рис. 4).

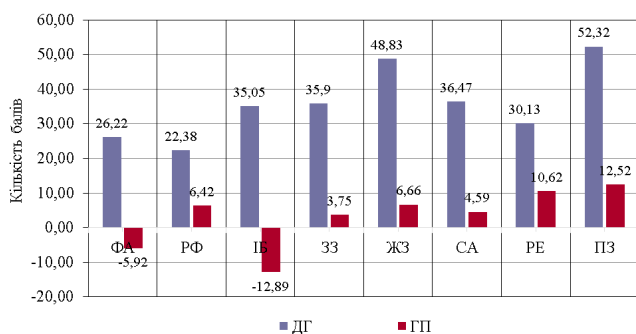


Рис. 4. Результати порівняння об'єктивної оцінки ефективності лікування кісток за модифікованою і стандартною методиками у хворих на СЧВ.

Примітка. * – статистично достовірна різниця порівняно з показником у ДГ ($p < 0,05$).

Отримані нами результати свідчать про достовірно вищу ефективність запропонованого диференційованого лікування кісток у хворих на СЧВ, на що вказують оцінювання анкет ЯЖ, загальний бал яких зріс у ДГ на 37,93 % проти 3,19 % у ГП, а також комплексне об'єктивне оцінювання результатів лікування лікарями-дослідниками.

За об'єктивним комплексним оцінюванням результатів лікування дослідниками, ефективними є як модифікована, так і стандартна схеми лікування, проте за якісними показниками переважає модифікована комплексна лікувальна схема, що враховує особливості кісткового ремоделювання. У хворих ДГ достовірно частіше фіксували добрий результат лікування, а у жінок ГП – задовільний і поганий.

Висновки. Удосконалене комплексне диференційоване лікування хворих на системний червоний вовчак із урахуванням особливостей ремоделювання кісткової тканини дає змогу поліпшити якість життя на 37,93 % і достовірно підвищити ефективність лікування.

Список літератури

1. Циганик ЛВ, Абрагамович УО, Романюк ОТ. Аналіз впливу окремих показників перебігу системного червоного вовчка та його лікування на мінеральну щільність кісткової тканини. Львівський клінічний вісник. 2018;3(23):24–33 (Tsyhanyk L, Abrahamovych U, Romaniuk O. The analysis of the effect of systemic lupus erythematosus selected indicators and its treatment on bone mineral density. Lviv Clinical Bulletin. 2018;3(23):24-33) (Ukrainian). <https://doi.org/10.25040/lkv2018.03.024>
2. Bultink IE, Lems WF. Lupus and fractures. Curr Opin Rheumatol. 2016;28(4):426-432. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000290>
3. Carli L, Tani C, Spera V, Vagelli R, Vagnani S, Mazzantini M et al. Risk factors for osteoporosis and fragility fractures in patients with systemic lupus erythematosus. Lupus Sci Med. 2016;3(1):e000098. <https://doi.org/10.1136/lupus-2015-000098>
4. Olesinska M, Saletra A. Quality of life in systemic lupus erythematosus and its measurement. Reumatologia. 2018;56(1):45-54. <https://doi.org/10.5114/reum.2018.74750>
5. Sapkota S, Baig S, Hess T, O'Connell AM, Menk J, Shyne M, Fazeli P et al. Vitamin D and bisphosphonate therapy in systemic lupus erythematosus patients who receive glucocorticoids: are we offering the best care? Lupus Sci Med. 2020;29(3):e000098. <https://doi.org/10.1177/0961203320903086>
6. Tang Y, Xie H, Chen J, Geng L, Chen H, Li X et al. Activated NF-κB in bone marrow mesenchymal stem cells from systemic lupus erythematosus patients inhibits osteogenic differentiation through downregulating Smad signaling. Stem Cells Dev. 2013;22(4):668-678. <https://doi.org/10.1089/scd.2012.0226>

Стаття надійшла до редакції журналу 8.02.2020 р.

Ефективність комплексного диференційованого лікування хворих на системний червоний вовчак з урахуванням особливостей ремоделювання кісткової тканини

У. О. Абрагамович, Л. В. Циганик, О. О. Абрагамович, М. Л. Фармага, О. Т. Романюк

Вступ. Системний червоний вовчак (СЧВ) – аутоімунна хвороба з властивими їй множинними патологічними процесами в різних органах і системах, у тому числі й у кістковій, від тяжкості ураження яких залежить фізичний, психологічний та соціальний стан хворого. До сьогодні не розв'язано проблему ефективного лікування кісток у хворих на СЧВ, немає методичних рекомендацій, які б передбачали диференційоване використання лікарських засобів із урахуванням пріоритетного патогенетичного чинника.

Мета. З'ясувати ефективність комплексного диференційованого лікування хворих на системний червоний вовчак із урахуванням особливостей ремоделювання кісткової тканини.

Матеріали й методи. У рандомізований спосіб із попередньою стратифікацією за наявністю СЧВ, жіночої статі у пременопаузальному періоді та ознак зменшення мінеральної щільності кісткової тканини у дослідження залучено 57 хворих. До контрольної групи увійшли 25 практично здорових жінок відповідного віку.

Дослідження виконували у два етапи. *Перший етап* присвячений з'ясуванню особливостей кісткового ремоделювання у хворих на системний червоний вовчак та обґрунтуванню модифікованого комплексного диференційованого їх лікування з урахуванням особливостей кісткового метаболізму. *Другий етап* полягав у оцінюванні ефективності модифікованого лікувального комплексу та порівнянні з ефективністю лікування за стандартною методикою. Для виконання другого етапу хворих на системний червоний вовчак поділили рандомізованим способом на дві групи: дослідну, до якої увійшли хворі, що отримували лікування за модифікованою нами методикою, та групу порівняння, курація у якій здійснювалася за стандартною методикою. Оцінювання ефективності лікування передбачало суб'єктивну оцінку, а саме заповнення пацієнтами до початку та після лікування опитувальників якості життя – MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36) зі статистичним опрацюванням результатів у обох групах, а також об'єктивну, тобто оцінювання дослідником клінічно-лабораторно-інструментальних показників хворих до і після завершення курсу лікування зі статистичним порівнянням отриманих результатів.

Результати. У хворих на системний червоний вовчак виявлено особливості кісткового ремоделювання, які стосуються недостатності вітаміну Д, порушення остеобластної та остеокластної функцій. На цій підставі виокремлено чотири групи хворих: I (16 хворих, 28,07 %) – зі зменшеним вмістом вітаміну Д (<30,0 нг/л), збереженою остеобластною та остеокластною функціями; II (4 хворі, 7,02 %) – із недостатністю вітаміну Д (<30,0 нг/л), збереженою остеобластною і посиленою остеокластною функціями; III (16 хворих, 28,07 %) – із недостатністю вітаміну Д (<30,0 нг/л), послабленою остеобластною і посиленою остеокластною функціями; IV (19 хворих, 33,33 %) – із недостатністю вітаміну Д (<30,0 нг/л), послабленою остеобластною і збереженою остеокластною функціями.

Беручи до уваги особливості кісткового ремоделювання, ми розробили алгоритм комплексного диференційованого лікування хворих кожної із чотирьох виокремлених груп: I група – кальцію карбонат/кальцію цитрат 1000,0 мг/день + віт. Д 600,0 IU/день (дефіцит віт. Д, $\geq 20,0$ нг/л)/віт. Д 1000,0 IU/день (дефіцит віт. Д, 10,0–20,0 нг/л)/віт. Д 2000,0 (дефіцит віт. Д, <10,0 нг/л); II група – кальцію карбонат/кальцію цитрат 1000,0 мг/день + віт. Д 600,0 IU/день (дефіцит віт. Д, $\geq 20,0$ нг/л)/віт. Д 1000,0 IU/день (дефіцит віт. Д, 10,0–20,0 нг/л)/віт. Д 2000,0 (дефіцит віт. Д, <10,0 нг/л) + алендронат 70,0 мг/тиждень; III група – дієта збагачена кальцієм + альфакальцидол 1,0 мкг/добу + алендронат 70,0 мг/тиждень; IV група – дієта збагачена кальцієм + альфакальцидол 1,0 мкг/добу.

Отримані результати свідчать про достовірно вищу ефективність запропонованого диференційованого лікування кісток у хворих на СЧВ, на що вказують оцінювання анкет якості життя, загальний бал яких зріс у хворих дослідної групи на 37,93 % проти 3,19 % у жінок групи порівняння, а також комплексне об'єктивне оцінювання результатів лікування лікарями-дослідниками: у хворих дослідної групи достовірно частіше фіксували добрий результат лікування, а у жінок групи порівняння – задовільний і поганий.

Висновки. Удосконалене комплексне диференційоване лікування хворих на системний червоний вовчак із урахуванням особливостей ремоделювання кісткової тканини дає змогу поліпшити якість життя хворих на 37,93 % та достовірно підвищити ефективність їхнього лікування.

Ключові слова: системний червоний вовчак, остеопороз, ремоделювання кісткової тканини, вітамін Д, остеобласти, остеокласти.

The Efficiency of Complex Differential Treatment of the Patients with Systemic Lupus Erythematosus Considering the Features of Bone Tissue Structure Remodeling

U. Abrahamovych, L. Tsyhanyk, O. Abrahamovych, M. Farmaha, O. Romaniuk

Introduction. Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune disease with peculiar plural and pathological processes in different organs and systems including bone tissue. Patient's physiological, social and psychological states depend on the degree of damage of bone system. Nowadays, the issue of efficient bone treatment of the patients with SLE remains unsolved. There are no methodological recommendations which would involve a differential use of medicines considering the priority of a pathogenic factor.

The aim of the study. To find out the efficiency of differential treatment of the patients with systemic lupus erythematosus considering the peculiarities of bone tissue remodeling.

Materials and methods. We have randomly involved 57 patients with prior certification and SLE diagnosis. The patients under research were females in premenopausal period with the features of the decrease of bone tissue mineral

density. Control group consisted of 25 almost healthy women of appropriate age. We have done our research in *two stages*. The first one was dedicated to finding out the peculiarities of bone remodeling for the patients with systemic lupus erythematosus and reasoning a modified complex differential treatment of the patients considering bone metabolism. The *second stage* consisted in the evaluation of efficiency of modified treatment complex and the comparison to the treatment efficiency and standard methods. To fulfill the second stage the patients with systemic Lupus Erythematosus were divided into two subgroups: a research group consisted of the patients who received treatment according to the modified methodology when contrast group was supervised by a standard methodology. The efficiency of treatment presupposed a "subjective" evaluation, namely filling in the application of the surveys of LQ - MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36) with statistically processed data in both groups as well as "objective", the so-called evaluation made by the researcher of clinical and instrumental indices of the patients to and after the course of treatment having compared the data.

Results. We have discovered the specificities of bone remodeling which concern the vitamin D, the deviations of osteoblast and osteoclast functions for the patients with systemic lupus erythematosus. This allows us to define 4 groups of patients: I (16 patients, 28.07 %) - with low content of vitamin D (<30.0 ng/l), preserved osteoblast and osteoclast functions; II (4 patients, 7.02 %) - with the lack of vitamin D (<30.0 ng/l), with preserved osteoblast and osteoclast functions; III (16 patients, 28.07 %) - with the lack of vitamin D (<30.0 ng/l), with a weakened osteoblast and osteoclast functions; IV (19 patients, 33.33 %) - with the lack of vitamin D (<30.0 ng/l), with a weakened osteoblast and osteoclast functions. Considering the peculiarities of bone remodeling, we have developed an algorithm of a complex differential treatment of patients out of each subgroups: I group - calcium carbonate /calcium citrate 1000.0 mg/a day + vit D 600.0 IU/a day (Vitamin D deficiency (≥ 20.0 ng/l)/ vit D1000.0 IU/a day (vitamin D deficiency (10.0-20.0 ng/l)/ vit D 2000.0 vitamin D deficiency (<10.0 ng/l); II subgroup - calcium carbonate/calcium citrate 1000.0 mg/a day + vit D 600.0 IU/ a day (vitamin D deficiency(≥ 20.0 ng/l)/ vit D1000.0 IU/ a day (vitamin D deficiency (10.0-20.0 ng/l)/ vit D2000.0 vitamin D deficiency (<10.0 ng/l) + alendronate 70.0 mg/a week; III subgroup - the diet enriched with calcium + alfalcidol 1.0 mcg/24 hrs + alendronate 70.0 mg/ a week; IV subgroup - the diet enriched with calcium+ alfalcidol 1.0 mcg/24 hrs.

Received data testify to the fact of a reliably higher efficiency of our suggested differential treatment of bones for the patients with SLE. The evaluation of the application forms of LQ proves this fact. A general score of the patients of research group has increased up to 37.93 % versus 3.19 % for the women of research group, the same has a complex objective evaluation of the results of treatment by the doctors and researchers: the patients out of research group experienced a positive result of treatment more often while the ones out of comparison group - satisfactory and negative.

Conclusions. An improved complex differential treatment of the patients with systemic lupus erythematosus considering bone tissue remodeling allows us to improve the quality of life of the patients up to 37.93 % and reliably raise its efficiency of their treatment.

Keywords: systemic lupus erythematosus, osteoporosis, bone remodeling, vitamin D, osteoblasts, osteoclasts.



**Н. О. Марута, Г. Ю. Каленська,
В. Ю. Федченко, Т. В. Панько,
О. С. Марута**

ДУ «ІНПН НАМН України», відділ
пограничної психіатрії, м. Харків

Психологічні фактори ризику виникнення психічних розладів у внутрішньо переміщених осіб

Вступ. На сучасному етапі відзначається потужний вплив психологічних факторів на суб'єктивне благополуччя особистості, особливо якщо вона переживає кризу адаптації, нестабільну ситуацію свого життя, наприклад, кардинальну зміну в житті, переїзд, міграцію.

Сьогодні міграційні процеси є глобальним явищем у світі, від якого залежить економічне й політичне становище, культурне життя, цілісність території [1, 3, 6–10].

Адаптаційний процес у ситуації міграції, так само як і переживання міграції як життєво важливої події, залежить від обставин міграційного процесу, мотивації і бажаності цієї зміни в житті людини. Під час міграції порушується звична життєдіяльність, що може стати поштовхом до виникнення психічних розладів. Психічні розлади залучають усі основні сфери особистості: емоційну, когнітивну, поведінкову, мотиваційно-потребову, комунікативну [1, 7].

Аналізуючи міграцію та особливості поведінки мігрантів, дослідники відзначають низку проблем, асоційованих із їх включеністю в культурне середовище суспільства, що приймає: взаємодія із корінним населенням, труднощі професійного визначення, житлово-побутова невлаштованість, формування негативних емоційних станів – тривожності, депресії, агресивності, девіантна поведінка мігрантів, безліч протиріч і конфліктів, зумовлених різними цінностями і нормами поведінки, тощо. Перелічені проблеми є наслідком неадаптованості мігрантів до нових для них життєвих умов [3].

Для всіх мігрантів найбільш гострими протиріччями у співвіднесенні цінності й доступності значущих сфер є: невідповідність рівня прагнень і рівня досягнень, потреба в незалежності й необхідність бути залежним, необхідність отримувати допомогу та опіку; невідповідність норм і внутрішніх агресивних тенденцій (неможливість висловити свої почуття) [6, 8]. Аналогічні тенденції виявлялися у внутрішньо переміщених осіб (ВПО).

Тяжкість стресу у ВПО тісно асоціюється з їхньою соціальною захищеністю (гідне фінансове становище, наявність власного житла, родинних і ділових зв'язків, наявність у країні соціальних програм з облаштування мігрантів), комунікативними навичками, лояльністю місцевого населення, індивідуальними особливостями особистості (рівень освіченості, волевільності, світогляд), меншою мірою – культурною адаптивністю (знання і досвід застосування звичаїв і традицій, рівень володіння мовою, подібність культур, терпимість населення до культурних пріоритетів мігранта) [9, 10].

Основна психологічна особливість ВПО полягає в потребі поліпшити своє становище, прагненні до комфорту, як матеріального, так і психологічного. Водночас під час переїзду на нове місце в результаті інтенсивної роботи адаптаційного апарату в психології ВПО можуть відбуватися видимі зміни на особистісному рівні, які своєю чергою асоційовані з набуттям навичок, необхідних для життя і діяльності в середовищі [3, 8]. Викладене вище й обумовило мету цього дослідження.

Мета дослідження. Визначити психологічні фактори ризику виникнення психічних розладів у внутрішньо переміщених осіб.

Матеріали й методи дослідження. Після отримання письмової згоди на проведення комплексного обстеження відповідно до принципів Гельсінкської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину, відповідних законів України та міжнародних актів у рандомізований спосіб із попередньою стратифікацією за приналежністю до ВПО, у дослідження залучено 213 осіб (105 жінок (49,29%) і 108 чоловіків (50,71 %) віком від 18 до 69 років), яким у 2018–2019 рр. проведено комплексне

психодіагностичне обстеження (№ держреєстрації 0113U001293) у відділі пограничної психіатрії ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України», що включало діагностику копінг-стратегій, домінуючого психічного стану та вираженості показників життєстійкості [2, 4, 5]. Згодом усіх обстежених стратифіковано на три групи порівняння: 94 ВПО (54,25 % жінок і 45,75 % чоловіків віком 18–39 років із загальної популяції увійшли до I групи (без ознак психічних порушень), 68 осіб (47,05 % жінок і 52,94 % чоловіків віком 40–59 років), у яких фіксували деякі симптоми (ознаки) психопатологічних порушень, склали II групу (група ризику) та 51 особа (41,17 % жінок і 58,82 % чоловіків віком 50–69 років), що звернулися за медичною допомогою, увійшли до III групи.

Серед обстежених ВПО I групи переважали особи молодого та зрілого працездатного віку (60,64 %), ті, що мали сім'ю (60,64 %), задовільні умови проживання (65,96 %), працювали за фахом (62,27 %). У II групі ВПО переважали особи середнього віку (61,77 %); більшість не мала повної сім'ї (70,59 %), мала незадовільні умови проживання (79,42 %), низьку професійну зайнятість (42,65 %). Оцінка емоційного стану ВПО II групи свідчить про наявність у них різноманітних емоційних порушень, які не сягали нозологічних ознак, але формували окремі синдроми: астеничний – у 41,18 % випадків, агрипнічний – у 45,59 % обстежених, сомато-вегетативний – у 30,88 %, тривожно-депресивний – у 20,59 %. Серед ВПО III групи переважали особи середнього та похилого віку (29,41 і 23,53 % відповідно), які не мали повної сім'ї – 72,55 %, із нерозв'язаними проблемами з житлом – 76,47 %, мали низький рівень працевлаштування – 37,25 % (працевлаштованими за фахом були тільки 17,65 %). У обстежених ВПО III групи виявлено розлади психічного здоров'я переважно тривожно-депресивного спектра. Так, у 27,45 % спостерігали пролонговану депресивну реакцію (F 43.21), у 17,65 % – післятравматичний стресовий розлад (F 43.1), у 15,69 % – помірний депресивний епізод (P 32.1), у 11,76 % – органічний тривожний розлад (F 06.4), у 11,76 % – розлади адаптації зі змішаними порушеннями емоцій і поведінки, у 7,84 % – органічний афективний (депресивний) розлад (F 06.3), у 3,92 % – рекурентний депресивний розлад (33.1), у 3,92 % – змішану тривожно-депресивну реакцію.

Усі обстежені ВПО пройшли комплексне психодіагностичне дослідження, що включало діагностику копінг-стратегій, домінуючого психічного стану та вираженості показників життєстійкості [2, 4, 5].

Для визначення середніх величин кількісних параметрів, їх стандартних помилок (у форматі $M \pm m$), достовірності відмінностей (критерії Стюдента (В. Госсета) – Р. Фішера [t]), взаємозв'язків між показниками (точний метод Р. Фішера) застосовували методи математичної статистики. Складові й елементи чинників ризику–антиризiku виникнення психічних

розладів у ВПО визначали обчисленням діагностичних коефіцієнтів (ДК) і мір інформативності за методом С. Кульбака (МІ).

Результати дослідження та їх обговорення. Методика для психологічної діагностики копінг-механізмів дала змогу дослідити 26 ситуаційно-специфічних варіантів копінгу відповідно до трьох основних сфер психічної діяльності (когнітивної, емоційної, поведінкової), а також ступеня їх адаптивних можливостей у ВПО.

Усі копінг-стратегії поділено на три групи: адаптивні, відносно адаптивні та неадаптивні (рис. 1).

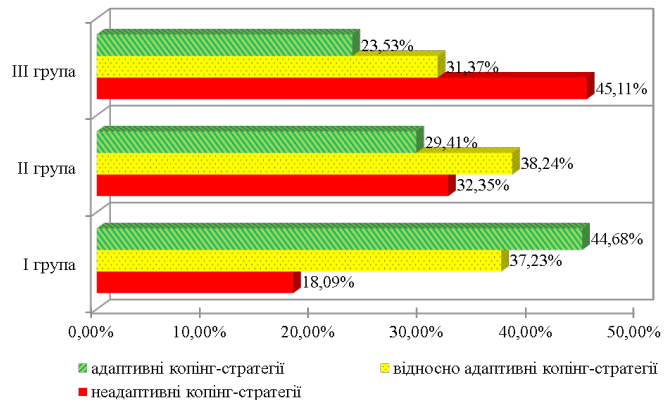


Рис. 1. Провідні копінг-стратегії у ВПО.

Дослідження показали, що 44,68 % здорових ВПО (I група) були схильні використовувати адаптивні копінг-стратегії, 37,23 % – відносно адаптивні, 18,09 % – неадаптивні. У групі ризику (II група) 29,41 % використовували адаптивні копінг-стратегії подолання складних ситуацій, 38,24 % – відносно адаптивні, 32,35 % – неадаптивні. Серед пацієнтів III групи спостерігалась така тенденція: 23,53 % хворих актуалізували адаптивні копінги, 31,37 % – відносно адаптивні, 45,10 % – неадаптивні. Статистичний аналіз результатів продемонстрував, що осіб, які використовували адаптивні копінг-стратегії, було більше у I групі порівняно з II (ДК = 1,82, МІ = 0,14, $p \leq 0,001$) і III групами (ДК = 2,79, МІ = 0,29, $p \leq 0,005$), тоді як неадаптивні копінг-стратегії частіше актуалізувались у III (ДК = 3,97, МІ = 0,54, $p \leq 0,0005$) і II групах (ДК = 2,53, МІ = 0,18, $p \leq 0,01$), ніж у I групі.

Далі проводили більш детальний аналіз копінг-стратегій залежно від когнітивного, емоційного та поведінкового аспектів (рис. 2).

Серед когнітивних копінгів у I групі ВПО найчастіше реєстрували проблемний аналіз (27,66 %), збереження самовладання (20,21 %), відносність (15,96 %) та установку власної цінності (12,77 %), що виявлялось у спробах підвищити самоконтроль, власну цінність, оцінити складні ситуації як відносні, применшуючи їх травматичне значення. У II групі обстежених частіше використовували когнітивні копінг-стратегії: проблемний аналіз (16,18 %), релігійність (16,18 %), ігнорування (13,24 %), збереження самовладання (11,76 %),

смиренність (11,76 %) і розгубленість (10,29 %). Серед пацієнтів III групи переважали розгубленість (27,45 %), смиренність (17,65 %) і релігійність (15,69 %).

Статистичний аналіз результатів показав, що актуалізація когнітивних копінгів проблемний аналіз і установка власної цінності відрізняла здорових ВПО від групи ризику (ДК = 2,33, МІ = 0,13, $p \leq 0,035$ і ДК = 6,38, МІ = 0,31, $p \leq 0,019$ відповідно) та пацієнтів (ДК = 4,50, МІ = 0,40, $p \leq 0,006$ і ДК = 8,14, МІ = 0,44, $p \leq 0,021$ відповідно), які актуалізували копінг-стратегії релігійність (ДК = 11,82, МІ = 0,89, $p \leq 0,0003$ і ДК = 11,69, МІ = 0,85, $p \leq 0,0009$ відповідно) та розгубленість (ДК = 9,86, МІ = 0,45, $p \leq 0,009$ і ДК = 14,12, МІ = 1,86, $p \leq 0,0001$ відповідно). Також визначено, що серед здорових було більше осіб, які використовували копінг збереження самовладання (ДК = 7,12, МІ = 0,58, $p \leq 0,004$), тоді як пацієнти частіше використовували когнітивні копінг-стратегії смиренність і дисимуляцію (ДК = 3,75, МІ = 0,19, $p \leq 0,040$ і ДК = 9,65, МІ = 0,42, $p \leq 0,018$ відповідно).

Група ризику відрізнялась більшою актуалізацією копінгу ігнорування порівняно зі здоровими та пацієнтами (ДК = 6,18, МІ = 0,31, $p \leq 0,014$ і $p \leq 0,005$ відповідно), а пацієнти характеризувались більшою розгубленістю, ніж особи групи ризику (ДК = 4,26, МІ = 0,37, $p \leq 0,010$).

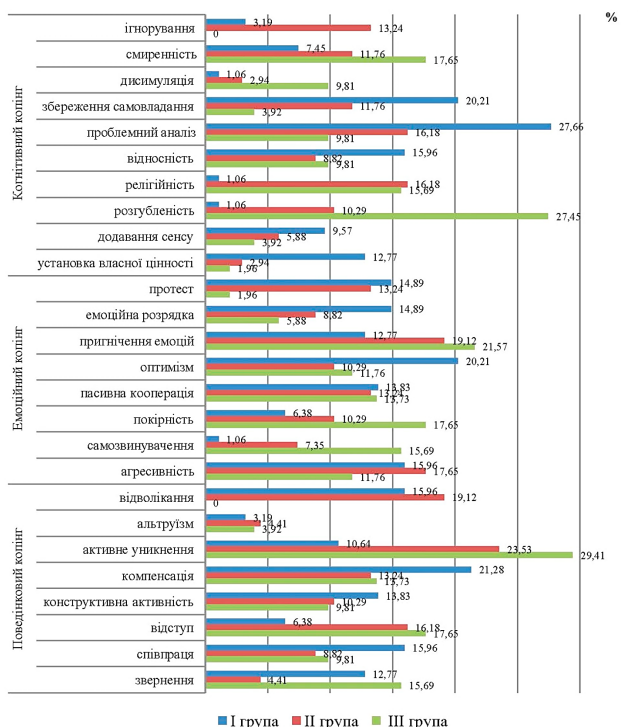


Рис. 2. Провідні копінг-стратегії у ВПО (у відсотках) залежно від когнітивного, емоційного та поведінкового аспектів.

Серед емоційних копінг-стратегій більшість ВПО I групи частіше використовували оптимізм (20,21 %), агресивність (15,96 %), протест (14,89 %), емоційну розрядку (14,89 %) і пасивну кооперацію (13,83 %), що виявлялось у впевненості у спроможності знайти

вихід зі складної ситуації та у схильності відкрито виявляти власні емоції, викликані складною ситуацією. Серед емоційних копінгів у II групі переважали придушення емоцій (19,12 %), агресивність (17,65 %), протест (13,24 %) і пасивна кооперація (13,24 %). У III групі серед емоційних копінгів частіше реєстрували придушення емоцій (21,57 %), покірність (17,65 %), самозвинувачення (15,69 %) та пасивну кооперацію (13,73 %).

Аналіз результатів дослідження показав, що актуалізація емоційних копінгів оптимізм і протест відрізняла групу здорових ВПО відповідно від групи ризику (ДК = 2,93, МІ = 0,15, $p \leq 0,041$) і від пацієнтів (ДК = 8,81, МІ = 0,57, $p \leq 0,009$). Також визначено, що група ризику відрізнялась від здорових більшою актуалізацією копінгу самозвинувачення (ДК = 8,40, МІ = 0,26, $p \leq 0,042$), а від пацієнтів – більшою актуалізацією копінгу протест (ДК = 8,29, МІ = 0,47, $p \leq 0,023$). Пацієнти відрізнялись від здорових ВПО більшою актуалізацією копінгів самозвинувачення (ДК = 11,69, МІ = 0,85, $p \leq 0,0009$) і покірність (ДК = 4,42, МІ = 0,41, $p \leq 0,026$).

Серед поведінкових копінг-стратегій у I групі 21,28 % ВПО використовували компенсацію, 15,96 % – співпрацю і відволікання, 13,68 % – конструктивну активність, 12,77 % – звернення, що виявлялось у схильності взаємодіяти з іншими людьми, звертаючись до них за допомогою, та не заціклюватися на труднощах. У II групі ВПО у 23,53 % осіб визначався поведінковий копінг активне уникнення, у 19,12 % – відволікання, у 16,18 % – відступ, що виявлялось у схильності ухилятися від розв'язання проблем, намагаючись відволіктися від труднощів. У III групі ВПО серед поведінкових копінг-стратегій переважали активне уникнення (29,41 %), відступ (17,65 %), звернення (15,69 %) та компенсація (13,73 %).

Аналіз результатів дослідження засвідчив, що серед поведінкових копінгів у здорових ВПО актуалізація копінгу звернення відрізняла їх від групи ризику (ДК = 4,61, МІ = 0,19, $p \leq 0,043$), а копінгу відволікання – від пацієнтів ($p \leq 0,0009$), тоді як для II і III групи обирали активне уникнення (ДК = 3,45, МІ = 0,22, $p \leq 0,015$ і ДК = 4,42, МІ = 0,41, $p \leq 0,018$) і відступ (ДК = 4,04, МІ = 0,20, $p \leq 0,029$ і ДК = 4,42, МІ = 0,25, $p \leq 0,026$ відповідно). Також констатовано, що актуалізація відволікання була більш вираженою у групі ризику ($p \leq 0,0004$), а звернення – серед пацієнтів (ДК = 5,51, МІ = 0,31, $p \leq 0,030$).

Аналіз результатів за методикою визначення домінуючого психічного стану продемонстрував серед здорових ВПО та в групі ризику підвищення оцінки за шкалою «активне/пасивне ставлення до життєвої ситуації» ($58,67 \pm 23,56$ і $55,13 \pm 21,34$ Т-балів відповідно), а в групі пацієнтів – низькі показники за цією шкалою ($39,27 \pm 18,02$ Т-балів), що підтверджувалось статистичним аналізом результатів ($t = 3,384$, $p \leq 0,01$ і $t = 3,061$, $p \leq 0,025$ відповідно) (рис. 3). Тобто здоровим особам і особам групи ризику більш притаманні позитивне ставлення до життєвої

ситуації, готовність до подолання перешкод і віра у власні можливості, тоді як у групі пацієнтів фіксували пасивне ставлення до життєвої ситуації, в оцінюванні багатьох життєвих ситуацій переважали песимізм і зневіра в можливості успішно подолати перешкоди.

За шкалою «тонус: високий/низький» у групі здорових визначався підвищений тонус ($57,36 \pm 26,12$ Т-балів), у групі ризику – середній ($54,76 \pm 21,61$ Т-балів), а серед пацієнтів – низький ($40,11 \pm 19,51$ Т-балів).

Статистичний аналіз результатів продемонстрував, що тонус був вищим у здорових ВПО і в групі ризику, ніж у пацієнтів ($t = 4,109, p \leq 0,001$ та $t = 3,472, p \leq 0,01$ відповідно). Тобто для здорових ВПО характерна висока, а в групі ризику – середня активність, стенична реакція на виникаючі труднощі, відчуття внутрішньої зібраності, запасу сил, енергії, тоді як пацієнтів характеризувала втома, незібраність, млявість, інертність, низька працездатність.

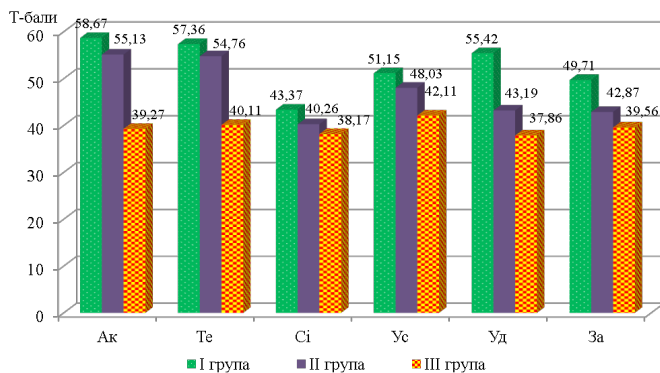


Рис. 3. Особливості домінуючого психічного стану ВПО (за Л. В. Куликовим).

Умовні позначення:

Ак – активне/пасивне ставлення до життєвої ситуації;

Те – тонус: високий/низький;

Сі – спокій/тривога; Ус – стійкість/нестійкість емоційного стану;

Уд – задоволеність/незадоволеність життям;

За – позитивне/негативне ставлення до себе.

За шкалою «спокій/тривога» спостерігались низькі показники спокою у всіх ВПО: в I групі ($43,37 \pm 16,45$ Т-балів), у II групі ($40,26 \pm 17,76$ Т-балів), у III групі ($38,17 \pm 15,43$ Т-балів). Отже, ВПО характеризувались тривожністю, очікуванням подій із несприятливим результатом, передчуттям загрози.

Аналіз шкали «стійкість/нестійкість емоційного стану» продемонстрував переважання середніх показників серед здорових ВПО та в групі ризику ($51,15 \pm 22,43$ і $48,03 \pm 20,05$ Т-балів відповідно) і знижені показники в групі пацієнтів ($42,11 \pm 19,56$ Т-балів). У здорових ВПО і в групі ризику частіше спостерігався рівний емоційний тон, у стані емоційного збудження зберігалася адекватність і ефективність психічної саморегуляції, поведінки і діяльності. Знижені показники у пацієнтів свідчили про емоційну нестійкість, мінливий настрій, підвищену дратівливість. Статистичний аналіз результатів підтвердив більшу емоційну стійкість серед здорових ВПО, ніж у пацієнтів ($t = 2,689, p \leq 0,05$).

Оцінка задоволеності/незадоволеності життям показала, що в групі здорових ВПО були підвищені показники за цією шкалою ($55,42 \pm 23,08$ Т-балів), у групі ризику – знижені ($43,19 \pm 19,39$ Т-балів), у групі пацієнтів – низькі ($37,86 \pm 15,72$ Т-балів). Інакше кажучи, задоволеність життям, його плином, самореалізацією більшою мірою була притаманна здоровим ВПО, ніж пацієнтам ($t = 3,683, p \leq 0,01$) та особам групи ризику ($t = 3,186, p \leq 0,025$).

Аналіз шкали «позитивне/негативне ставлення до себе» продемонстрував, що в I групі визначались переважно середні показники ($49,71 \pm 18,77$ Т-балів), у II групі – знижені ($42,87 \pm 18,57$ Т-балів), у III групі – низькі ($39,56 \pm 17,45$ Т-балів). Тобто ВПО характеризувались адекватною самооцінкою, водночас вірогідних розбіжностей між групами порівняння не зафіксовано.

Аналіз життєстійкості дозволив визначити загальний рівень цього показника: у здорових ВПО високий рівень життєстійкості фіксували у 37,23 % осіб, середній – у 51,06 %, низький – у 11,70 %. У групі ризику у 13,24 % осіб реєстрували високий рівень життєстійкості, у 50,00 % – середній, у 36,76 % – низький. У ВПО, що звернулись за медичною допомогою, низький рівень життєстійкості був у 66,67, середній – у 25,49 %, високий – у 7,84 % (рис. 4).

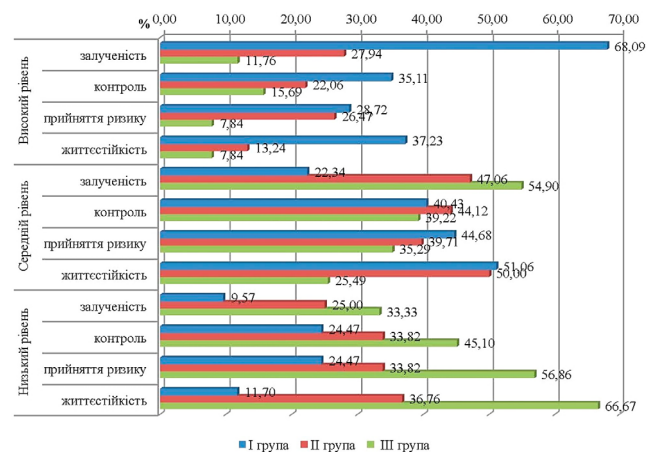


Рис. 4. Вираженість показників життєстійкості у ВПО.

Серед здорових було більше осіб із високим та середнім (ДК = 4,49, МІ = 0,54, $p < 0,0003$ і ДК = 6,76, МІ = 0,99, $p < 0,0001$ відповідно) рівнем життєстійкості порівняно з групою ризику та ВПО, що звернулись за допомогою, серед яких було більше осіб із низьким рівнем життєстійкості (ДК = 4,97, МІ = 0,62, $p < 0,0001$ та ДК = 7,56, МІ = 2,08, $p < 0,0001$ відповідно).

Водночас осіб із середнім рівнем життєстійкості було більше у групі ризику, ніж серед пацієнтів, що звернулись за допомогою (ДК = 2,93, МІ = 0,36, $p < 0,003$ відповідно), у яких переважав низький рівень життєстійкості (ДК = 2,58, МІ = 0,39, $p < 0,0008$).

Отримана інформація свідчить, що ВПО, які мають психічні розлади, та з групи ризику (ті, що мають

окремі симптоми розладів у психічній сфері) відрізняються зниженням життєстійкості, що може бути вагомою складовою мішеней для психотерапевтичного втручання з метою підвищення життєстійкості цих осіб.

Для більш детального вивчення проаналізовано складові, що входять у поняття життєстійкості: залученість, контроль і прийняття ризику. Вираженість цих компонентів і життєстійкості загалом перешкоджає виникненню у людини внутрішньої напруги в стресових ситуаціях. У цьому випадку залученість визначається як «упевненість у тому, що залученість до того, що відбувається, дає максимальний шанс знайти щось цікаве й цінне для особистості».

У здорових високий рівень залученості визначено у 68,09 % осіб, середній – у 11,70 %, низький – у 9,57 %. У групі ризику у 27,94 % осіб фіксували високий рівень залученості, у 47,06 % – середній, у 25,00 % – низький. У ВПО, що звернулись за медичною допомогою, у 33,33 % був високий рівень залученості, у 54,90 % – середній, у 11,76 % – низький. Статистичний аналіз результатів показав, що високий і середній рівень залученості відрізняв здорових осіб від пацієнтів ($DK = 7,62$, $MI = 2,15$, $p < 0,0001$ і $DK = 6,71$, $MI = 1,45$, $p < 0,0001$ відповідно) та осіб групи ризику ($DK = 3,87$, $MI = 0,78$, $p < 0,0001$ і $DK = 6,04$, $MI = 1,07$, $p < 0,0001$ відповідно), у яких був більш виражений низький рівень залученості до життя ($DK = 5,42$, $MI = 0,64$, $p < 0,0004$ і $DK = 4,17$, $MI = 0,32$, $p < 0,005$ відповідно). Водночас визначено, що кількість осіб із високим рівнем залученості була більшою у групі ризику, ніж серед пацієнтів ($DK = 3,76$, $MI = 0,30$, $p < 0,018$).

Контроль дає впевненість у тому, що боротьба дозволяє впливати на результат того, що відбувається. У здорових високий рівень контролю був визначений у 35,11 % осіб, середній – у 40,43 %, низький – у 24,47 %. У групі ризику у 22,06 % осіб фіксували високий рівень контролю, у 44,12 % – середній, у 33,82 % – низький. Серед ВПО, що звернулись за медичною допомогою, у 15,69 % був високий рівень контролю, у 39,22 % – середній, у 45,10 % – низький. Здорові відрізнялись переважанням високого рівня контролю порівняно з хворими та групою ризику ($DK = 3,50$, $MI = 0,34$, $p < 0,006$, $DK = 2,02$, $MI = 0,13$, $p < 0,028$ відповідно), тоді як серед пацієнтів було більше осіб із низьким рівнем контролю ($DK = 2,66$, $MI = 0,27$, $p < 0,006$).

Прийняття ризику характеризується впевненістю особистості у тому, що все, що відбувається, сприяє нагромадженню досвіду. Серед здорових високий рівень прийняття ризику був визначений у 28,72 % осіб, середній – у 44,68 %, низький – у 24,47 %. У групі ризику у 26,47 % осіб визначався високий рівень прийняття ризику, у 39,71 % – середній, у 33,82 % – низький. Серед ВПО, що звернулись за медичною допомогою, у 7,84 % фіксували високий рівень прийняття ризику, у 35,89 % – середній, у 56,86 % – низький. Серед здорових і в групі ризику

було більше осіб із високим рівнем прийняття ризику ($DK = 5,64$, $MI = 0,59$, $p < 0,001$ і $DK = 5,28$, $MI = 0,49$, $p < 0,006$ відповідно), ніж серед хворих, де переважали особи з низьким рівнем ($DK = 3,66$, $MI = 0,59$, $p < 0,0001$ і $DK = 2,26$, $MI = 0,26$, $p < 0,006$ відповідно).

Висновки. Група внутрішньо переміщених осіб є неоднорідною, і серед них необхідно виділяти три категорії: I група (44,13 %) – ті, що не мають ознак психічних порушень (умовно здорові), II група (31,92 %) – ті, що мають деякі симптоми психічних порушень (група ризику), III група (23,95 %) – ті, що мають психічні розлади.

Здорові внутрішньо переміщені особи схильні використовувати адаптивні копінг-стратегії (44,68 %): проблемний аналіз, установка власної цінності, оптимізм, протест, звернення та відволікання; у групі ризику переважають відносно адаптивні (38,24 %) і неадаптивні (32,35 %) копінг-стратегії: релігійність, ігнорування, самозвинувачення, протест, активне уникнення та відволікання; серед пацієнтів переважають неадаптивні копінг-стратегії (45,10 %): розгубленість, смиренність, самозвинувачення, покірність, активне уникання і звернення.

Внутрішньо переміщені особи мають особливості психічного стану: здорові характеризуються підвищеними показниками активного ставлення до життєвої ситуації (58,67 %), підвищеним тонусом (57,36 %), середніми показниками емоційної стабільності (51,15 %) та задоволеністю життям (55,42%); у групі ризику переважають підвищені показники активного ставлення до життєвої ситуації (55,13 %), середні показники емоційної стійкості (48,03 %), зниження тонусу (54,76 %); пацієнтам притаманні пасивність (39,17 %), інертність (40,11 %), емоційна нестабільність (38,17 %) та незадоволеність життям (37,86 %).

Психологічними факторами ризику виникнення психічних розладів у внутрішньо переміщених осіб є: актуалізація переважно неадаптивних копінг-стратегій ($DK = 3,97$), пасивна життєва позиція ($t = 3,384$), знижений рівень життєстійкості ($DK = 4,97$), емоційна лабільність ($t = 2,689$) та незадоволеність життям ($t = 3,683$).

Адаптаційний механізм, що визначає психічне здоров'я внутрішньо переміщених осіб, асоційований із особливостями актуалізації адаптивних копінг-стратегій, емоційною стабільністю й активною життєвою позицією, що може розглядатися як мета психокоригувального втручання у разі порушень адаптації.

Внутрішньо переміщені особи потребують оцінки стану психіки з метою надання необхідної медичної допомоги хворим і психологічної підтримки особам із групи ризику, щоб запобігти виникненню у них психічних розладів.

Список літератури

1. Константинов ВВ. Специфика проживания мигрантов и социально-психологические факторы субъективного благополучия представителей принимающего сообщества. Общество: социология, психология, педагогика. 2015;6:67–70 (Konstantinov VV. The specifics of migrant living and socio-psychological factors of the subjective well-being of representatives of the host community. Society: Sociology, Psychology, Pedagogy. 2015;6:67-70) (Russian)
2. Куликов ЛВ. Руководство к методикам диагностики психических состояний, настроений и сферы чувств. Описание методик, инструкции по применению. Прохорова АО, ред. 2004; с. 32–62 (Kulikov LV. Guide to the methods of diagnosis of mental states, moods and the sphere of feelings. Description of Methods, Instructions for use. Prokhorov AO, editor. 2004; p. 32-62) (Russian)
3. Моросанова ВИ, Нестерова АА., Суслова ТФ. Факторы позитивной адаптации мигрантов: анализ теоретических подходов. Психологический журнал. 2015;36(5):98–109 (Morosanova VI, Nesterova AA, Suslova TF. Factors of the positive adaptation of migrants: an analysis of theoretical approaches. Psychological Journal. 2015;36(5):98-109) (Russian)
4. Райгородский ДЯ, ред. Практическая психодиагностика. Методики и тесты. Самара: Бахрах-М; 2001. 672 с. (Raygorodsky DY, editor. Practical psychodiagnostics. Methods and tests. Samara: Bakhrah-M; 2001. 672 p.) (Russian)
5. Рассказова ЕИ, Леонтьев ДА. Жизнестойкость как составляющая личностного потенциала. Личностный потенциал: структура и диагностика. Леонтьев ДА, ред. Москва: Смысл; 2011;178–209 (Rasskazova EI, Leontiev DA. Resilience as a component of personal potential. Personalpotential: structureanddiagnosis. Leontiev DA, editor. Moscow: Meaning; 2011;178-209) (Russian)
6. Рыбаковский ЛЛ, Маевский ДП, Кожевникова НИ. Миграционная подвижность населения и её измерение. Народонаселение. 2019;2:4–16 (Rybakovsky LL, Maevsky DP, Kozhevnikova NI. Migration mobility of the population and its measurement. Population. 2019;2:4-16) (Russian)
7. Суслова ТФ. Социальное самочувствие личности в условиях миграции. Вестник Московского государственного областного университета. Серия: Психологические науки. 2016;4:89–100 (Suslova TF. Social well-being of a person in conditions of migration. Bulletin of Moscow State Regional University. Series: Psychological Sciences. 2016;4:89-100) (Russian) <https://doi.org/10.18384/2310-7235-2016-4-89-100>
8. Хрусталева НС. Психология миграционных процессов. Психология кризисных и экстремальных ситуаций: психическая травматизация и ее последствия. Хрусталева НС, ред. СПб: Изд-во СПбГУ; 2014;325–349 (Khrustaleva NS. Psychology of migration processes. Psychology of crisis and extreme situations: mental trauma and its consequences. Khrustaleva NS, editor. St Petersburg: Publication St Petersburg University; 2014;325-349) (Russian)
9. Berry JW. Global psychology: implications for cross-cultural research and management. Cross Cultural Management. 2015;22(3):342-355. <https://doi.org/10.1108/CCM-03-2015-0031>
10. Kuo B. Coping, acculturation, and psychological adaptation among migrants: a theoretical and empirical review and synthesis of the literature. Health Psychology and Behavioral Medicine. 2014;2(1):16-33. <https://doi.org/10.1080/21642850.2013.843459>

Стаття надійшла до редакції журналу 10.01.2020 р.

Психологічні фактори ризику виникнення психічних розладів у внутрішньо переміщених осіб

Н. О. Марута, Г. Ю. Каленська, В. Ю. Федченко,
Т. В. Панько, О. С. Марута

Вступ. Проблема внутрішньо переміщених осіб сьогодні є однією з найгостріших для України. Внаслідок довготривалого воєнного конфлікту на Донбасі, окупації частин Донецької і Луганської областей, анексії Криму близько 1,5 млн українців були змушені покинути власні домівки. На сучасному етапі відзначається потужний вплив психологічних факторів на суб'єктивне благополуччя особистості, особливо якщо вона переживає кризу адаптації, нестабільну ситуацію в своєму житті, наприклад, кардинальну зміну в житті, переїзд, міграцію. Адаптаційний процес у ситуації міграції, як і переживання міграції як життєво важливої події, залежать від обставин міграційного процесу, мотивації і бажаності цієї зміни в житті людини. Під час міграції порушується звична життєдіяльність, що може стати поштовхом до виникнення психічних розладів.

Мета. Визначити психологічні фактори ризику виникнення психічних розладів у внутрішньо переміщених осіб.

Матеріали й методи. У дослідження залучено 213 осіб (105 жінок (49,29 %) і 108 чоловіків (50,71 %) віком від 18 до 69 років), яким проведено комплексне психодіагностичне обстеження, що включало діагностику копінг-стратегій, домінуючого психічного стану та вираженості показників життєстійкості.

Усіх обстежених поділено на три групи порівняння. 94 внутрішньо переміщені особи із загальної популяції увійшли до I групи (без ознак психічних порушень) (54,25 % жінок, 45,75 % чоловіків, вік 18–39 років), 68 осіб (47,05 % жінок, 52,94 % чоловіків, вік 40–59 років), у яких були визначені окремі симптоми (ознаки) психопатологічних порушень, склали II групу (група ризику) та 51 особа (41,17 % жінок, 58,82 % чоловіків, вік 50–69 років), що звернулися за медичною допомогою, увійшли до III групи.

Результати. З'ясовано, що адаптивні копінг-стратегії переважали у I групі порівняно з II групою (ДК = 1,82) і III групою (ДК = 2,79), де частіше актуалізувались неадаптивні копінг-стратегії (ДК = 2,53) і (ДК = 3,97). I група відрізнялась підвищеними показниками активного ставлення до життєвої ситуації (58,67 %), підвищеним тонусом (57,36 %), середніми показниками емоційної стабільності (51,15 %) і задоволеністю життям (55,42 %). У групі ризику визначались середні показники емоційної стійкості (48,03 %), зниження тонусу (54,76 %). Пацієнтам були притаманні пасивність (39,17 %), інертність (40,11 %), емоційна нестабільність (38,17 %) і незадоволеність життям (37,86 %). Серед здорових було більше осіб із високим (ДК = 4,49) і середнім (ДК = 6,76) рівнем життєстійкості порівняно з II і III групами, у яких було більше осіб із низьким рівнем життєстійкості (ДК = 4,97) і (ДК = 7,56).

Висновки. Визначено психологічні фактори ризику виникнення психічних розладів у внутрішньо переміщених осіб: актуалізація переважно неадаптивних копінг-стратегій, пасивна життєва позиція, знижений рівень життєстійкості, емоційна лабільність і незадоволеність життям.

Ключові слова: психологічні фактори ризику, внутрішньо переміщені особи, психопатологічні психічні розлади.

Psychological Risk Factors for Mental Disorders Development in Internally Displaced Persons

N. Maruta, H. Kalens'ka, V. Fedchenko, T. Pan'ko, O. Maruta

Introduction. Today, the problem of internally displaced persons is one of the most acute for Ukraine. Due to the prolonged military conflict in the Donbass, the occupation of parts of the Donetsk and Lugansk regions and the annexation of Crimea, about 1 500 000 Ukrainians were forced to leave their homes and move to other cities. At the present stage, a powerful influence of psychological factors on the subjective well-being of a person is noted, especially if he/she is undergoing a crisis of adaptation, an unstable situation in his/her life, for example, a cardinal change in life, moving, migration. The adaptation process in a migration situation, as well as experiences of migration as a vital event, depends on the circumstances of the migration process, the motivation and desirability of this change in human life. During migration, habitual activity is disrupted, which can be an impetus for the occurrence of mental disorders.

The aim of the study. To identify psychological risk factors for mental disorders in internally displaced persons.

Materials and methods. The study involved 213 internally displaced persons (105 women (49.29 %) and 108 men (50.71 %) aged 18 to 69 years) who took part in comprehensive psycho-diagnostic examination, which included the diagnosis of copy-strategies, the dominant mental state and severity viability indicators. All the examined were divided into 3 comparison groups: 94 internally displaced persons from the general population were included in I group (without signs of mental disorders) (54.25 % of women, 45.75 % of men aged 18-39), 68 people (47.05 % of women, 52.94 % of men aged 40-59 years), in whom certain symptoms (signs) of psychopathological disorders were identified, were included in II group (risk groups) and 51 people (41.17 % of women, 58.82 % of men aged 50-69) who sought medical help were included in III group.

Results. It was established that the internally displaced persons is heterogeneous and 3 categories of people should be distinguished among them: the first group of internally displaced persons that do not have signs of mental disorders (44.13 %), the second group of internally displaced persons that have individual symptoms of mental disorders (risk group) (31.92 %) and group III of internally displaced persons with established mental disorders (23.95 %).

Healthy internally displaced persons were inclined to use adaptive coping strategies (44.68 %): problem analysis, setting one's own value, optimism, protest, appeal and distraction; relatively adaptive (38.24 %) and non-adaptive (32.35 %) coping strategies prevailed in the risk group: religiosity, ignoring, self-blaming, protest, active avoidance and distraction; non-adaptive coping strategies prevailed among patients (45.10 %): confusion, humility, self-accusations, active avoidance and treatment.

The characteristics of the mental state of internally displaced persons were determined: healthy internally displaced persons were characterized by increased indicators of an active attitude to life situations (58.67 %), increased tone (57.36 %), average indicators of emotional stability (51.15 %) and life satisfaction (55.42 %). An

increase in indicators of an active attitude to a life situation (55.13 %), average indicators of emotional stability (48.03 %), and a decreased tone (54.76 %) were determined in the risk group. Passivity (39.17 %), inertia (40.11 %), emotional instability (38.17 %), and dissatisfaction with life in general (37.86 %) were observed among the patients.

The psychological risk factors for the occurrence of mental disorders in internally displaced persons were determined, which included the updating of mainly non-adaptive coping strategies ($DK = 3.97$), passive life position ($t = 3.384$), reduced level of vitality ($DK = 4.97$), emotional lability ($t = 2.689$) and dissatisfaction with life ($t = 3.683$).

It has been established that the adaptation mechanism that determines the mental health of internally displaced persons is associated with the peculiarities of updating adaptive coping strategies, emotional stability and an active lifestyle, which can be considered as goals of psychocorrection intervention in case of violations of the adaptation process in malware.

Conclusions. The psychological risk factors for the occurrence of mental disorders in internally displaced persons were determined, which included updating mainly non-adaptive coping strategies, passive life position, reduced level of vitality, emotional lability and dissatisfaction with life.

Keywords: psychological risk factors, internally displaced persons, psychopathological mental disorders.



**В. М. Шевага, М. Г. Семчишин,
Б. В. Задорожна, А. М. Задорожний**

Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького

Характеристика типів електроенцефалограм у хворих із забоем головного мозку легкого ступеня тяжкості в гострому періоді з субарахноїдальним крововиливом і без нього

Вступ. Черепно-мозкова травма (ЧМТ) є різновидом екзогенного ураження головного мозку, частка якого з кожним роком неухильно зростає [6, 7, 9]. Попри досягнення медичної науки ЧМТ залишається не тільки медичною, а й соціальною проблемою, оскільки потребує значних економічних витрат як на діагностику й лікування, так і на соціальну реабілітацію потерпілих. Легка ЧМТ становить понад 80,00 % усіх клінічних варіантів травми мозку. Велика її поширеність і асоційовані з нею післятравматичні наслідки перетворюють її на важливу проблему сьогодення [1–3, 10]. Необхідна єдина ефективна стратегія лікування травматичного ураження мозку, спрямована на зменшення вогнища первинного ураження і ранню діагностику можливих вторинних ускладнень [4, 5, 8, 11, 12].

Мета дослідження. Охарактеризувати типи електроенцефалограм у хворих із забоем головного мозку легкого ступеня (ЗГМЛС) тяжкості в гострому періоді з субарахноїдальним крововиливом і без нього.

Матеріали й методи дослідження. Після отримання письмової згоди на проведення комплексного обстеження відповідно до принципів Гельсінкської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину, відповідних законів України та міжнародних актів у рандомізований спосіб із попередньою стратифікацією за наявністю ЗГМЛС тяжкості (Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 245 від 25.04.2006 р. «Про надання медичної допомоги хворим із забоем головного мозку легкого ступеня тяжкості») у дослідження залучено 108 хворих (27 жінок (25,00 %) і 81 чоловік (75,00 %) віком від 18 до 55 років), які лікувались

у 2014–2017 рр. у відділенні нейрохірургії Львівської клінічної лікарні на залізничному транспорті. З-поміж них виокремлено (Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 25.04.2006 № 380, 13.06.2008 № 317, 17.06.2008 № 320 «Про затвердження клінічних протоколів за спеціальністю «Нейрохірургія») 39 (36,11 %) хворих (5 жінок (12,82 %) і 34 чоловіки (87,18 %) віком від 18 до 36 років) із ЗГМЛС, обтяженим субарахноїдальним крововиливом (дослідна група – ДГ) і 69 (63,89 %) потерпілих (22 жінки (31,88 %) і 47 чоловіків (68,12 %) віком від 33 до 55 років) із ЗГМЛС без крововиливу (група порівняння – ГП).

Контрольну групу (КГ) склали 20 практично здорових осіб аналогічних статі й віку (9 жінок (45,00 %) і 11 чоловіків (55,00 %) віком від 20 до 50 років).

Електроенцефалографію (ЕЕГ) проводили на 5–10-й день після отримання легкої ЧМТ з використанням комп'ютерного комплексу DX-NT32.V19 при накладанні електродів за міжнародною системою «10–20» із вушним індіферентним електродом. Протокол дослідження складався із семи функціональних проб: із заплющеними очима, з розплющеними очима, з трихвилинною гіпервентиляцією, з високо- і низькочастотною фотофоностимуляцією.

Статистичний аналіз проводили з використанням програми Statistica 6.0 на персональному комп'ютері з обробкою даних, як у Excel (критерії Стюдента, Р. Е. Фішера, t-критерій). Достовірними вважали значення за $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. Показники, отримані в дослідженні, наведені в таблиці.

**Характеристика типів електроенцефалограм
у хворих із забоем головного мозку легкого ступеня
тяжкості в гострому періоді з субарахноїдальним
крововиливом і без нього**

Типи ЕЕГ	Хворі ДГ (з ЗГМЛС із субарахноїдальним крововиливом), $n = 39$	Хворі ГП (з ЗГМЛС без субарахноїдального крововиливу), $n = 69$	КГ, $n = 20$	p
Плоскі	3 особи (7,69 %)	10 осіб (14,49 %)	0 осіб (0,00 %)	$p < 0,05$; $p_1 < 0,05$; $p_2 > 0,05$
Полі- ритмічні	15 осіб (38,46 %)	3 особи (4,35 %)	0 осіб (0,00 %)	$p < 0,05$; $p_1 > 0,05$; $p_2 < 0,05$
Синхро- нізовані	17 осіб (43,59 %)	3 особи (4,35 %)	0 осіб (0,00 %)	$p < 0,05$; $p_1 > 0,05$; $p_2 < 0,05$
Нормальні	1 особа (2,57 %)	30 осіб (43,48 %)	20 осіб (100,00 %)	$p < 0,05$; $p_1 < 0,05$; $p_2 < 0,05$
Пограничні	3 особи (7,69 %)	23 особи (33,33 %)	0 осіб (0,00 %)	$p < 0,05$; $p_1 < 0,05$; $p_2 < 0,05$
Усього	39 осіб (100,00 %)	69 осіб (100,00 %)	20 осіб (100,00 %)	

Примітки: p – достовірність різниць між КГ і ДГ; p_1 – достовірність різниць між КГ і ГП; p_2 – достовірність різниць між досліджуваними групами (ДГ і ГП).

Для осіб КГ були характерні нормальні ЕЕГ з домінуючими альфа- і бета-ритмами без патологічних ритмів. Реакція активації кори мозку збережена. У хворих ГП з ЗГМЛС без субарахноїдального крововиливу наявними були, як і в КГ, нормальні типи ЕЕГ, а також плоскі типи ЕЕГ (окремі хвилі альфа- і бета-ритмів низької амплітуди на тлі зниженого електрогенезу кори, з їх збільшенням під час фото- і фоностимуляції), які свідчать про порушення на рівні гіпоталамо-мезенцефальних відділів і активацію висхідних ретикулярних систем мозку; пограничні типи ЕЕГ посідали проміжне місце між нормальними і плоскими типами ЕЕГ.

Синхронізовані типи ЕЕГ характеризувались дезорганізацією альфа- і бета-активності з білатерально синхронними спалахами патологічної активності у вигляді тета-ритму в лобових, центральних і тім'яних ділянках півкуль мозку, що вказувало на розгальмованість таламо-кортикальної синхронізувальної системи і блокування висхідної активувальної системи. Поліритмічні типи ЕЕГ характеризувались генералізованими

патологічними дельта- і тета-хвилями, вираженими у всіх відділах півкуль мозку, що свідчило про активацію таламо-кортикального рівня з порушенням функцій на рівні верхніх і середньостовбурових структур головного мозку.

У хворих ДГ з ЗГМЛС з субарахноїдальним крововиливом також фіксували п'ять типів ЕЕГ, лише з іншим процентним перерозподілом (див. таблицю). Отже, у хворих ДГ з ЗГМЛС із субарахноїдальним крововиливом у гострому періоді переважали поліритмічні та синхронізовані типи ЕЕГ, на противагу потерпілим із ГП з ЗГМЛС без крововиливу, для яких характерні плоскі, пограничні та нормальні типи ЕЕГ.

Аналіз результатів дослідження показав, що в гострому періоді ЗГМЛС із субарахноїдальним крововиливом (ДГ) існувала достовірна різниця відносно всіх типів ЕЕГ ($p < 0,05$) щодо контролю (КГ). У хворих (ГП) з ЗГМЛС без субарахноїдального крововиливу в гострому періоді вірогідна різниця спостерігалась тільки відносно плоских ($p_1 < 0,05$), нормальних ($p_1 < 0,05$) і пограничних ($p_1 < 0,05$) типів ЕЕГ порівняно з контролем (КГ). Зміни поліритмічних ($p_1 > 0,05$) і синхронізованих ($p_1 > 0,05$) типів ЕЕГ у хворих (ГП) з ЗГМЛС без субарахноїдального крововиливу були невірогідними порівняно з контролем (КГ). Порівнюючи досліджувані групи в гострому періоді ЗГМЛС між собою, ми виявили вірогідність різниць відносно поліритмічних ($p_2 < 0,05$), синхронізованих ($p_2 < 0,05$), нормальних ($p_2 < 0,05$) і пограничних ($p_2 < 0,05$) типів ЕЕГ, а щодо плоских типів ЕЕГ показники були недостовірними ($p_2 > 0,05$).

Порівнюючи результати власних досліджень із результатами отриманими К. М. Босвою (1968), зауважуємо клінічно-електроенцефалографічні паралелі в разі гострої ЧМТ легкого ступеня тяжкості, за якої переважно подразнюються діенцефально-стовбурові структури головного мозку.

Таким чином, у хворих із ЗГМЛС з субарахноїдальним крововиливом у гострому періоді наявність крововиливу відображається на ЕЕГ поліморфізмом біоелектричної активності кори головного мозку, змінами більш дифузного, нестійкого характеру, що значно посилюють тяжкість церебральних порушень і мають важливе діагностичне значення.

Висновки. Наведені дослідження відображають патогенез травми, вказують на особливу роль неспецифічних систем стовбура мозку та гіпоталамуса, як пускових механізмів, що призводять до порушення кірково-підкіркової і цереброспінальної нейродинаміки. Серед електроенцефалографічних характеристик найбільше значення для діагностики має феномен синхронізації, який відображає фазність перебігу травми головного мозку і виражається наростанням повільних дельта- і тета-хвиль. Патологічні процеси у хворих із забоем головного мозку легкого ступеня на електроенцефалограмі відображаються поєднанням вогнищевих і загально-мозкових змін біоелектричної активності й можуть бути використані в діагностичних і експертних цілях.

Список літератури

1. Григорова ИА, Новак АС. Клинико-диагностические аспекты легкой черепно-мозговой травмы. Міжнародний медичний журнал. 2016;3:68–71 (Grigorova IA, Novak AS. Clinical-diagnostic aspects of mild traumatic brain injury. International Medical Journal. 2016;3:68-71).
2. Жуковский ОО, Пашковский ВМ. Сучасні аспекти патогенезу легкої черепно-мозкової травми. Клінічна та експериментальна патологія. 2003;2(2):47–51 (Zhukovsky OO, Pashkovsky VM. Current aspects of pathogenesis of mild traumatic brain injury. Clinical and Experimental Pathology. 2003;2(2):47-51).
3. Забенько ЄЮ. Легка ЧМТ: загальна характеристика, нейродегенеративні наслідки та моделювання. Фізіологічний журнал. 2017;63(3):80–89 (Zaben'ko YeYu. Light traumatic brain injury: general characteristics, neurodegenerative effects and modeling. Physiological Journal. 2017;63(3):80-89). <https://doi.org/10.15407/fz63.03.080>
4. Зенков ЛР, Ронкин МА. Функциональная диагностика нервных болезней: руководство для врачей. Москва: Медицина; МЕДпресс-информ; 2004. 488 с. (Zenkov LR, Ronkin MA. Functional diagnosis of nervous diseases: a guide for doctors. Moscow: Medicine; MEDpress-inform; 2004. 488 p.).
5. Иванцова ОА. Состояние мозгового кровотока и биоэлектрической активности у больных с синдромом умеренных когнитивных нарушений в результате перенесенной черепно-мозговой травмы. Медицинская психология. 2012;3:80–83 (Ivantsova OA. The state of cerebral blood flow and bioelectric activity in patients with moderate cognitive impairment syndrome as a result of a traumatic brain injury. Medical Psychology. 2012;3:80-83).
6. Коновалов АН и др. Клиническое руководство по черепно-мозговой травме. Москва: Антидор; 2001. Т. 1. 550 с.; Т. 2. 675 с. (Konovalov AN et al. Clinical Guide to Traumatic Brain Injury. Moscow: Antidor; 2001. Vol. 1. 550 p.; Vol. 2. 675 p.).
7. Лихтерман ЛБ. Черепно-мозговая травма. Диагностика и лечение. Москва: ГЭОТАР; 2014. 488 с. (Lichterman LB. Traumatic brain injury. Diagnosis and treatment. Moscow: GEOTAR; 2014. 488 p.).
8. Муравський АВ, Рейнгард ОБ. Клініко-електроенцефалографічні кореляції у боксерів, які перенесли в анамнезі повторні легкі черепно-мозкові травми. Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика. 2010;19(1):166–172 (Murav's'ky AV, Reingard OB. Clinico-electroencephalographic correlations in boxers with a history of recurrent traumatic brain injury. Collection of Scientific Works of Shupik NMAPE Employees. 2010;19(1):166-172).
9. Dacey RY, Jane JA. Craniocerebral trauma. Clinical Neurology. 2006;3:1-61.
10. Korshnyak V, Sukhorukov V. Cliniconeurological and neuropsychological aspects of acute of mild cranial brain trauma caused by shock wave. EUREKA: Health Sciences. 2016;1:14-18. <https://doi.org/10.21303/2504-5679.2016.00035>
11. Ragaisis V. Brain contusion: morphology, pathogenesis and treatment. Medicina. 2002;38(3):243-249. <https://doi.org/10.1023/A:1020998305715>
12. Tatum WO. Handbook of EEG Interpretation. New York: Demos Medical Publishing; 2007. 300 p.

Стаття надійшла до редакції журналу 11.01.2020 р.

Характеристика типів електроенцефалограм у хворих із забоем головного мозку легкого ступеня тяжкості в гострому періоді з субарахноїдальним крововиливом і без нього

В. М. Шевага, М. Г. Семчишин, Б. В. Задорожна, А. М. Задорожний

Вступ. Частка черепно-мозкової травми (ЧМТ) з кожним роком неухильно зростає, залишаючись не тільки медичною, а й соціальною проблемою, оскільки потребує значних економічних витрат як на діагностику і лікування, так і на соціальну реабілітацію потерпілих. Необхідна єдина ефективна стратегія лікування травматичного ураження мозку, спрямована на зменшення вогнища первинного ураження і ранню діагностику можливих вторинних ускладнень.

Мета. Охарактеризувати типи електроенцефалограм у хворих із забоем головного мозку легкого ступеня (ЗГМЛС) тяжкості в гострому періоді з субарахноїдальним крововиливом і без нього.

Матеріали й методи. У дослідження залучено 108 хворих (27 жінок (25,00 %) і 81 чоловік (75,00 %) віком від 18 до 55 років). Із-поміж них виокремлено 39 (36,11 %) хворих (5 жінок (12,82 %) і 34 чоловіки (87,18 %) віком від 18 до 36 років) із ЗГМЛС, обтяженим субарахноїдальним крововиливом і 69 (63,89 %) потерпілих (22 жінки (31,88 %) і 47 чоловіків (68,12 %) віком від 33 до 55 років) із ЗГМЛС без крововиливу. Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб аналогічних статі й віку (9 жінок (45,00 %) і 11 чоловіків (55,00 %) віком від 20 до 50 років).

Електроенцефалографію проводили з використанням комп'ютерного комплексу DX-NT32.V19 при накладанні електродів за міжнародною системою «10–20» з вушним індіферентним електродом. Протокол дослідження складався з семи функціональних проб. Статистичний аналіз проводили з використанням програми Statistica 6.0, достовірними вважали значення за $p < 0,05$.

Результати. Для осіб КГ характерні нормальні ЕЕГ, а для хворих ГП з ЗГМЛС без субарахноїдального крововиливу, як і для хворих ДГ з ЗГМЛС з субарахноїдальним крововиливом – нормальні, плоскі, пограничні, синхронізовані та поліритмічні типи ЕЕГ. У хворих ДГ з ЗГМЛС із субарахноїдальним крововиливом у гострому періоді переважали поліритмічні й синхронізовані типи ЕЕГ, на противагу потерпілим із ГП з ЗГМЛС без крововиливу, у яких фіксували плоскі, пограничні й нормальні типи ЕЕГ.

Аналіз результатів дослідження показав, що у хворих у гострому періоді ЗГМЛС із субарахноїдальним крововиливом існувала достовірна різниця щодо всіх типів ЕЕГ ($p < 0,05$) стосовно контролю. У хворих із ЗГМЛС без субарахноїдального крововиливу в гострому періоді вірогідна різниця спостерігалась тільки відносно плоских ($p_1 < 0,05$), нормальних ($p_1 < 0,05$) і пограничних ($p_1 < 0,05$) типів ЕЕГ порівняно з контролем. Зміни поліритмічних ($p_1 > 0,05$) і синхронізованих ($p_1 > 0,05$) типів ЕЕГ у хворих із ЗГМЛС без субарахноїдального крововиливу були невірогідними порівняно з контролем. Порівняльний аналіз досліджуваних груп у гострому періоді ЗГМЛС між собою показав вірогідність різниць відносно поліритмічних ($p_2 < 0,05$), синхронізованих ($p_2 < 0,05$), нормальних ($p_2 < 0,05$) і пограничних ($p_2 < 0,05$) типів ЕЕГ, а щодо плоских типів ЕЕГ показники були недостовірними ($p_2 > 0,05$).

Висновки. Наведені дослідження відображають патогенез травми, підтверджують особливу роль неспецифічних систем стовбура мозку і гіпоталамуса, як пускових механізмів, що призводять до порушення кірково-підкіркової і цереброспінальної нейродинаміки. Серед ЕЕГ характеристик найбільше значення для діагностики має феномен синхронізації, який відображає фазність перебігу травми головного мозку і виражається наростанням повільних дельта- і тета-хвиль. Патологічні процеси при ЗГМЛС на ЕЕГ відображаються поєднанням вогнищевих і загальномоозкових змін біоелектричної активності й можуть бути використані в діагностичних і експертних цілях.

Ключові слова: забій головного мозку легкого ступеня тяжкості, субарахноїдальний крововилив, гострий період, типи електроенцефалограм.

Characteristics of Types of Electroencephalograms in Patients with Cerebral Contusion of Mild Severity in the Acute Period with Subarachnoid and without Subarachnoid Hemorrhage

V. Shevaga, M. Semchyshyn, B. Zadorozhna, A. Zadorozhnyi

Introduction. The proportion of brain injury is steadily increasing every year, remaining not only a medical but also a social problem, since it requires considerable economic costs both for diagnosis and treatment and for social rehabilitation of the victims. The common effective strategy for the treatment of traumatic brain damage is needed, which is aimed at reducing the lesion of the primary lesion and early diagnosis of possible secondary complications.

The aim of the study. To characterize types of electroencephalograms in patients with cerebral contusion of the mild severity in the acute period with subarachnoid and without subarachnoid hemorrhage.

Materials and methods. The study involved 108 of patients (27 women (25.00 %) and 81 men (75.00 %) aged 18 to 55 years). Among them, there are isolated 39 (36.11 %) sick (5 women (12.82 %) and 34 men (87.18 %) between 18 and 36 years of age) with cerebral contusion of the mild severity, aggravated subarachnoid hemorrhage and 69 (63.89 %) victims (22 women (31.88 %) and 47 men (68.12 %) aged 33 to 55 years) with cerebral contusion of the mild severity without hemorrhage. The control group consisted of 20 practically healthy individuals of the same sex and age (9 women (45.00 %) and 11 men (55.00 %) aged 20 to 50 years).

Electroencephalography was carried out using a computer complex DX-NT32.V19 when applying electrodes to international systems "10 - 20" with an ear indifferent electrode. The study protocol consisted of seven functional samples.

Statistical analysis was performed using the program "Statistica 6.0", the values were considered reliable $p < 0.05$.

Results. The control group was characterized by normal EEG, and patients with a comparison group with cerebral contusion of the mild severity without subarachnoid hemorrhage, as well as patients in the study group with cerebral contusion of the mild severity with subarachnoid hemorrhage had normal, plane, border, synchronized and polyrhythmic types of EEG. In patients of the study group with cerebral contusion of the mild severity with subarachnoid hemorrhage in acute period polyrhythmic and synchronized types of EEG prevailed as opposed to the victims of the comparison

group with cerebral contusion of the mild severity without hemorrhage, for which they are characteristic, types of EEG were plane, border and normal.

Analysis of the results of the study showed that in patients in the acute period of the cerebral contusion of the mild severity with subarachnoid hemorrhage, there was a significant difference with respect to all types of EEG ($p < 0.05$) control. In patients with cerebral contusion of the mild severity without subarachnoid hemorrhage in acute period a significant difference was observed only with respect plane ($p_1 < 0.05$), normal ($p_1 < 0.05$) and border ($p_1 < 0.05$) types of EEG compared to control. Changes of polyrhythmic ($p_1 > 0.05$) and synchronized ($p_1 > 0.05$) types of EEG in patients with cerebral contusion of the mild severity without subarachnoid hemorrhage were unlikely compared to the control. Comparing the studied groups in the acute period of the cerebral contusion of the mild severity among ourselves, we found the significance of differences with respect to polyrhythmic ($p_2 < 0.05$), synchronized ($p_2 < 0.05$), normal ($p_2 < 0.05$) and border ($p_2 < 0.05$) types of EEG, and relatively plane types of EEG indicators were unreliable ($p_2 > 0.05$).

Conclusions. These studies reflect the pathogenesis of trauma, point to the special role of nonspecific brainstem and hypothalamus systems, as triggers that lead to impaired cortical-subcortical and cerebral-spinal neurodynamics. Among the EEG characteristics, the most important for diagnosis is the phenomenon of synchronization, which reflects the phase of brain injury and is expressed by the rise of slow δ (delta) and θ (theta) waves. Pathological processes in the cerebral contusion of the mild severity of EEG are reflected by a combination of focal and cerebral changes in bioelectric activity and can be used for diagnostic and expert purposes.

Keywords: cerebral contusion of the mild severity, subarachnoid hemorrhage, acute period, types of electroencephalograms.



**І. Г. Маслова¹, Н. О. Михайловська²,
Т. М. Слободін²**

¹ Медико-санітарна частина АТ «Мотор-Січ»,
м. Запоріжжя

² Національна медична академія післядипломної освіти
імені П. Л. Шупика, м. Київ

Поліморфізм CYP2C9 у хворих із гострим болем у спині та його вплив на ефективність лікування нестероїдними протизапальними засобами

Вступ. Основою лікування гострого болю у спині є нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ). Водночас від часу появи в 1899 р. першого представника цієї групи – ацетилсаліцилової кислоти створено багато аналогів із подібним механізмом дії, але більш безпечних та не менш ефективних альтернативних засобів знайти не вдалося. Тому проблема побічних ефектів НПЗЗ є актуальною.

Про актуальність пошуку безпечної фармакотерапії свідчить і статистика. Лише у США щорічно реєструють понад 2 млн небажаних лікарських реакцій, 100 000 людей помирають через небажані лікарські реакції, зростають економічні збитки [1].

Одним зі шляхів підвищення ефективності й безпеки фармакотерапії є впровадження у клінічну практику технологій так званої персоналізованої медицини. В основі цих технологій лежить індивідуалізований підхід до вибору лікарських засобів (ЛЗ) та режиму їх дозування з урахуванням чинників, які впливають на фармакологічну відповідь у кожного конкретного пацієнта. Урахування клінічно-неврологічних, соціально-демографічних, генетичних, імунологічних чинників дасть змогу обрати конкретний ЛЗ і режим дозування для кожного пацієнта, а це своєю чергою підвищить ефективність і безпечність лікування хворих із болем у спині.

Останнім часом стало відомо, що генетичні чинники можуть формувати різні варіанти фізіологічної відповіді на НПЗЗ. Поліморфізм генів зумовлює синтез ферментів зі зміненою активністю, що може впливати на фармакокінетику або фармакодинаміку ЛЗ, змінюючи ефективність і профіль токсичності. Такі «генетичні особливості» можуть визначати до 50,0 % усіх атипових фармакологічних відповідей – від повної неефективності ЛЗ до появи небажаних реакцій [1, 7]. Генетичні поліморфізми були описані для всіх етапів фармакокінетики та фармакодинаміки ЛЗ – абсорбції у шлунково-

кишковому каналі (ШКК), метаболізму різними печінковими ферментами, елімінації мембранними транспортерами, а також зміни фармакологічної активності взаємодії з фармакологічними мішенями.

Дослідження останніх років показують найбільш значущі зв'язки поліморфізму гена CYP2C9, що кодує основний фермент біотрансформації НПЗЗ в печінці – цитохром P4502C9 [2, 4]. Активність цитохрому P4502C9 у деяких людей може відрізнятися від такої у загальній популяції, що асоціюється з поліморфізмом гена CYP2C9. Так, існують мутантні алелі CYP2C9*2 і CYP2C9*3, за наявності яких активність ферменту знижена, що призводить до значного уповільнення метаболізму зазначених ЛЗ, підвищення ризику побічних ефектів, передозування ліків.

У разі виявлення алелі CYP2C9*1 (що вважається нормою) метаболізм цих ЛЗ не порушений, вони володіють достатньою ефективністю, а частота побічних явищ – на загальнопопуляційному рівні. Алель CYP2C9*2 (Arg144Cys) характеризується заміною тиміну на цитозин у положенні 430 (430C>T), що призводить до заміни амінокислоти аргініну на цистеїн у положенні 144. Алель CYP2C9*3 (Ile359Leu) відрізняється заміною цитозину на аденін у положенні 1075 (1075A>C), що призводить до заміни амінокислоти ізолейцину на лейцин у положенні 359. Хворих із мутантними алелями гена CYP2C9 називають «слабкими метаболізаторами», що спричинює високі концентрації ЛЗ у плазмі за призначення стандартних доз, а це збільшує ризик виникнення небажаних реакцій (зокрема, шлунково-кишкових кровотеч) і вимагає корекції доз у бік зменшення.

Крім цього, цитохром P4502C9 бере участь у метаболізмі не тільки НПЗЗ, але й багатьох інших ЛЗ – варфарину, бетаблокаторів, блокаторів кальцієвих каналів, торасеміду, блокаторів рецепторів ангіотензину, статинів (ловастатин і флувастатин), низки пероральних

цукрознижувальних, психотропних ЛЗ. Їх сумісне призначення перевагає ферментну систему цитохрому P4502C9, що призводить до уповільнення швидкості метаболізму, зниження кліренсу ЛЗ (табл. 1) і більших значень максимальної концентрації ЛЗ в плазмі крові, особливо у носіїв алельних варіантів CYP2C9*2 та CYP2C9*3 [11]. Клінічними наслідками цього може бути виникнення побічних ефектів ЛЗ, наприклад, уражень ШКК. Найбільш клінічно значущі зміни виявлені у фармакокінетиці целекоксибу та флубіпрофену для носіїв CYP2C9*3. Із огляду на це, FDA внесли застереження в їх інструкції з рекомендаціями щодо використання половинних доз хворим із відомими мутантними алелями, або тим, хто раніше мав побічні ефекти після застосування ЛЗ, що метаболізуються цитохромом P4502C9 (наприклад, варфарину, фенітоїну) [3, 5, 8, 9, 12–14].

Таблиця 1

Вплив генетичного поліморфізму CYP2C9 на фармакокінетику нестероїдних протизапальних засобів

Лікарський засіб	CYP2C9*2	CYP2C9*3
Целекоксиб	Не впливає	Значно знижує кліренс (на 32,0 % для гетерозигот і 76,0 % для гомозигот)
Диклофенак	Не впливає	Незначно знижує кліренс (на 5,0–15,0 %)
Ібупрофен	Незначно знижує кліренс (на 4,0–16,0 %)	Значно знижує кліренс для CYP2C9*3 (на 35,0 % для гетерозигот і 83,0 % для гомозигот) та для CYP2C8*3
Флубіпрофен	Не впливає	Значно знижує кліренс (на 50,0 %)
Лорноксикам	Даних немає	Значно знижує кліренс (на 40,0 %)
Піроксикам	Значно знижує кліренс (на 65,0 %)	Значно знижує кліренс (на 65,0 %)
Теноксикам	Значно знижує кліренс (на 30,0 %)	Значно знижує кліренс (на 45,0 %)
Напроксен	Даних немає	Не впливає

Незважаючи на велику кількість хворих, яких турбує гострий біль у спині, масове використання НПЗЗ для лікування, а також визнану важливість генетичних чинників у формуванні різних варіантів фізіологічної відповіді на лікарські засоби, інформації про значущість зв'язків поліморфізму гена CYP2C9 у доступній нам літературі недостатньо.

Мета дослідження. Дослідити поліморфізм CYP2C9 у хворих із гострим болем у спині та його вплив на ефективність лікування нестероїдними протизапальними засобами.

Матеріали й методи дослідження. Після отримання письмової згоди на проведення комплексного обстеження відповідно до принципів Гельсінкської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину, відповідних законів України

та міжнародних актів у рандомізований спосіб із попередньою стратифікацією за наявністю гострого болю у спині різної локалізації (Настанова на засадах доказової медицини № 00883, створена DUODECIM Medical Publication, Ltd., дата останнього оновлення 30.06.2017) у дослідження залучено 93 хворих (60 жінок (64,5 %) і 33 чоловіки (35,5 %) віком від 45 до 60 років), яких обстежували та лікували в 2016–2017 рр. у медико-санітарній частині АТ «Мотор-Січ» (м. Запоріжжя). Серед них із гострим больовим синдромом було 48 жінок і 22 чоловіки, із загостренням хронічного больового синдрому – 12 жінок і 11 чоловіків, корінцевий синдром шийного рівня – у 2 жінок і 2 чоловіків, корінцевий синдром поперекового рівня – у 5 жінок і 2 чоловіків, а в решти хворих переважали м'язово-тонічні синдроми на ґрунті дегенеративно-дистрофічних змін хребта. Усім хворим із корінцевим болем проводили комп'ютерну томографію або магнітно-резонансну томографію, іншим – рентгенографію відділів хребта. Критеріями невключення у дослідження були специфічний біль у спині внаслідок онкоураження, інфекційних хвороб хребта, клінічно значущі стенози каналу хребта, за наявності яких застосовували епідуральні блокади.

Для порівняння ефективності лікування хворих рандомізованим способом поділили на дві групи: дослідну (ДГ) – 53 хворих (36 жінок і 17 чоловіків віком 45–60 років), що отримували лікування мелоксикамом 15,0 мг 1 раз на добу, та порівняльну (ПГ) – 40 хворих (24 жінки і 16 чоловіків віком 45–60 років), які вживали целекоксиб – 200,0 мг на добу впродовж 10 днів перебування в стаціонарі.

Оцінювання ефективності лікування передбачало суб'єктивну оцінку, а саме – заповнення пацієнтами до початку та на 10-й день лікування, а також на 30-й і 90-й день спостереження опитувальника (візуальна аналогова шкала болю (ВАШ)) зі статистичним опрацюванням результатів у обох групах.

Генетичне дослідження – визначення алельних варіантів CYP2C9*2 і CYP2C9*3 гена CYP2C9 – проводили у відділенні епігенетики Інституту геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова. Дезоксирибонуклеїнову кислоту (ДНК) визначали методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) із застосуванням діагностичних наборів для виявлення поліморфізмів у геномі людини «SNP-експрес» виробництва НПФ «ЛИТЕХ» (м. Москва). Матеріалом для виділення ДНК слугувала цілісна венозна кров. Склад набору реагентів «SNP-експрес»: комплект на 100 досліджень і 20 контрольних зразків.

Оскільки дані, отримані з опитувальників, є порядковими ознаками, для порівняння груп за ступенем інтенсивності болю використовували непараметричний критерій Ф. Вілкоксона – Х. Б. Манна – Д. Р. Вітні. Розподіл номінальних ознак порівнювали за допомогою критерію хі-квадрат із корекцією на неперервність Ф. Йєста. Кореляцію між числовими ознаками вивчали за допомогою непараметричного кореляційного коефіцієнта Ч. Спірмена.

Фактичний матеріал опрацьовано на персональному комп'ютері у програмному середовищі для статистичного аналізу R 3.4.3. Для побудови графіків користувались програмною бібліотекою ggplot2.

Результати дослідження та їх обговорення. Для з'ясування частоти генотипів CYP2C9 ми провели генетичний аналіз поліморфізмів гена. З'ясувалося, що для маркера CYP2C9(Arg144Cys) генотип Arg/Arg траплявся у 79,6 % випадків, генотип Arg/Cys – у 20,4 % випадків, жодного представника генотипу Cys/Cys не зафіксовано. За формулою Г. Х. Харді – В. Вайнберга виведено очікуване співвідношення генотипів 80,6 %:18,4 %:1,0 %. Відхилення від закону Г. Х. Харді – В. Вайнберга було в межах випадкового рівня, $p = 0,56$ (критерій хі-квадрат). Це свідчить, що генотипна відмінність хворих із болем у спині за маркером CYP2C9(Arg144Cys) від звичайної популяції мало ймовірна. У результаті порівняння інтенсивності болю за візуальною аналоговою шкалою у хворих із генотипами Arg/Arg (середнє значення $6,62 \pm 2,06$ бала) і Arg/Cys (середнє значення $6,53 \pm 1,65$ бала) помітних відмінностей не зафіксовано ($p = 0,74$).

Для іншого аналізованого нами маркера CYP2C9(Ile369Leu) генотип Ile/Ile траплявся у 87,1 % випадку, генотип Ile/Leu – у 12,9 % випадків, жодного випадку генотипу Leu/Leu не було. За формулою Г. Х. Харді – В. Вайнберга виведено очікуване співвідношення генотипів, яке становить 87,5 %:12,1 %:0,4 %. Відхилення від закону Г. Х. Харді – В. Вайнберга було в межах випадкового рівня, $p = 0,81$ (критерій хі-квадрат). Це також свідчить, що генотипної відмінності хворих із болем у спині за маркером CYP2C9(Ile369Leu) від звичайної популяції немає.

На другому етапі дослідження проведено аналіз відповіді больового синдрому на лікування НПЗЗ залежно від поліморфізму гена CYP2C9.

Інтенсивність болю за візуальною аналоговою шкалою у хворих із генотипами Ile/Ile (середнє значення $6,54 \pm 1,99$ бала) та Ile/Leu (середнє значення $7,00 \pm 1,91$), істотно не відрізняється ($p = 0,55$). Генотип за маркером CYP2C9(Arg144Cys) також не виявляв впливу на інтенсивність болю, визначену за візуальною аналоговою шкалою ($p = 0,74$).

Гетерозиготи з мутантною алеллю за маркером CYP2C9(Arg144Cys), які вживали мелоксикам, демонстрували кращі темпи зменшення болю порівняно з гомозиготами без мутантних алелей як на 10-й, так і на 90-й день спостереження, однак відмінність не була статистично значущою (табл. 2). Гетерозиготи за CYP2C9(Ile369Leu), які вживали мелоксикам,

демонстрували кращу динаміку на 10-й день і на 90-й день, яка також не досягла статистичної значущості через невелику кількість пацієнтів, що одночасно отримували мелоксикам та були гетерозиготними за цією алеллю (див. табл. 2).

Залежність динаміки послаблення болю від генотипу у пацієнтів, що вживали целекоксиб, була подібною, але виявила достовірні відмінності. Так, гетерозиготи за CYP2C9(Arg144Cys), які вживали целекоксиб, мали достовірно кращу динаміку як на 10-й день лікування, так і на 90-й день спостереження ($p = 0,044$; $p = 0,048$ відповідно), гетерозиготи за CYP2C9(Ile369Leu) демонстрували кращу динаміку лише на 10-й день, що також досягала рівня статистичної значущості ($p = 0,043$) (див. табл. 2).

Таблиця 2

Динаміка інтенсивності болю за шкалою ВАШ у хворих із генотипами CYP2C9 (Arg144Cys) та CYP2C9 (Ile369Leu) у відповідь на лікування нестероїдними протизапальними засобами

Лікарський засіб	Послаблення болю за шкалою ВАШ у групах CYP2C9(Arg144Cys) 1 2 vs 1 1, $\beta \pm SE$	Послаблення болю за шкалою ВАШ у групах CYP2C9(Ile369Leu) 1 2 vs 1 1, $\beta \pm SE$
Мелоксикам, 10 днів	$\beta = 0,41 \pm 1,55$, $p = 0,79$	$\beta = 0,48 \pm 1,60$, $p = 0,76$
Мелоксикам, 90 днів	$\beta = 1,60 \pm 1,54$, $p = 0,30$	$\beta = 2,37 \pm 1,59$, $p = 0,14$
Целекоксиб, 10 днів	$\beta = 0,48 \pm 1,54$, $p = 0,044$	$\beta = 0,55 \pm 1,59$, $p = 0,043$
Целекоксиб, 90 днів	$\beta = 1,57 \pm 1,55$, $p = 0,048$	$\beta = 2,40 \pm 1,59$, $p = 0,13$

Висновки. У кожного п'ятого хворого з гострим болем у спині є генотипи з мутантними алелями CYP2C9(Arg144Cys) та CYP2C9(Ile369Leu), а це означає наявність підвищеного ризику виникнення побічних ефектів лікування нестероїдними протизапальними засобами. Взаємозв'язок між генотипами CYP2C9(Arg144Cys), CYP2C9(Ile369Leu) і статистично значущою кращою відповіддю на 10-й день лікування целекоксибом свідчить про більшу ефективність целекоксибу у хворих, що мають патерн швидкої дії через повільну метаболізацію лікарських засобів, а також про вищий ризик виникнення побічних ефектів, особливо якщо целекоксиб призначати в комбінації з іншими лікарськими засобами, що метаболізуються CYP2C9.

Список літератури

1. Бочков Н.П. Клиническая генетика. 2-е изд. Москва: Гэотар-Мед; 2002. 447 с. (Bochkov NP. Clinical genetics. 2nd ed. Moscow: Geotar-Med; 2002. 447 p.) (Russian)
2. Кукес В.Г. Клиническая фармакология. 3-е изд. Москва: Гэотар-Мед. 2006. 944 с. (Kukes VG. Clinical pharmacology. 3rd ed. Moscow: Geotar-Med; 2006. 944 p.) (Russian)
3. Леонова МВ, Алимova ЭЭ. Фармакогенетика нестероидных противовоспалительных препаратов: существующие проблемы для клинической практики. Медицинский совет. 2018;21:204-209 (Leonova MV, Alimova EE.

- Pharmacogenetics of non-steroidal anti-inflammatory drugs: existing problems for clinical practice. Meditsinsky Sovet. 2018;21:204-209) (Russian). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-204-209>
4. Шварц ГЯ. Современные нестероидные противовоспалительные препараты. 2-е изд. Москва: Реафарм; 2004. 95 с. (Shvartz GJ. Modern non-steroidal antiinflammatory drugs. 2nd ed. Moscow: Reapharm; 2004. 95 p.) (Russian)
 5. Agúndez JAG, García-Martín E, Martínez C. Genetically based impairment in CYP2C8- and CYP2C9-dependent NSAID metabolism as a risk factor for gastrointestinal bleeding: is a combination of pharmacogenomics and metabolomics required to improve personalized medicine? Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2009;5(6):607-620. <https://doi.org/10.1517/17425250902970998>
 6. Baron R, Binder A, Wasner G. Neuropathic pain-diagnosis, pathophysiological mechanisms and treatment. Lancet Neurol. 2010;9:807-819. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70143-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70143-5)
 7. Evans WE, Pharm D, McLeod HL. Pharmacogenomics - Drug Disposition, Drug Targets, and Side Effects. N Engl J Med. 2003;348:538-549. <https://doi.org/10.1056/NEJMr020526>
 8. Figueras A, Estany-Gestal A, Aguirre C, Ruiz B, Vidal X, Carvajal A et al. CYP2C9 variants as a risk modifier of NSAID-related gastrointestinal bleeding: a case-control study. Pharmacogenet Genomics. 2016;26(2):66-73. <https://doi.org/10.1097/FPC.0000000000000186>
 9. Kim SH, Kim DH, Byeon JY, Kim YH, Kim DH, Lim HJ et al. Effects of CYP2C9 genetic polymorphisms on the pharmacokinetics of celecoxib and its carboxylic acid metabolite. Arch Pharm Res. 2017;40(3):382-390. <https://doi.org/10.1007/s12272-016-0861-2>
 10. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of Adverse Drug Reactions in Hospitalized Patients. JAMA. 1998;279(15):1200-1205. <https://doi.org/10.1001/jama.279.15.1200>
 11. Martínez C, Blanco G, Ladero JM, García-Martín E, Diaz-Rubio M, Agúndez JA et al. Genetic predisposition to acute gastrointestinal bleeding after NSAIDs use. Br J Pharmacol. 2004;141(2):205-208. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0705623>
 12. Rollason V, Samer CF, Daali Y, Desmeules JA. Prediction by pharmacogenetics of safety and efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs: A review. Current Drug Metabolism. 2014;15:326-343. <https://doi.org/10.2174/1389200215666140202214454>
 13. Sosters C, Gargallo C, Arroyo M, Lanás A. Adverse effects of non-steroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs, aspirin and coxibs) on upper gastrointestinal tract. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2010;24(2):21-32. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2009.11.005>
 14. Wyatt JE., Pettit WL, Harirforoosh S. Pharmacogenetics of nonsteroidal antiinflammatory drugs. Pharmacogenomics J. 2012;12:462-467. <https://doi.org/10.1038/tpj.2012.40>

Стаття надійшла до редакції журналу 15.01.2020 р.

Поліморфізм CYP2C9 у хворих із гострим болем в спині та його вплив на ефективність лікування нестероїдними протизапальними засобами

І. Г. Маслова, Н. О. Михайловська, Т. М. Слободін

Вступ. Генетичні чинники можуть формувати різні варіанти фізіологічної відповіді на нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) – від повної неефективності до появи небажаних реакцій. Наявність мутантних алелей гена CYP2C9, що кодує основний фермент біотрансформації НПЗЗ в печінці – цитохрому P450C9, зумовлює знижену його активність і уповільнений метаболізм НПЗЗ, підвищення ризику побічних ефектів, передозування ліків.

Мета. Дослідити поліморфізм CYP2C9 у хворих із гострим болем у спині та його вплив на ефективність лікування НПЗЗ.

Матеріали й методи. Для 93 хворих із гострим больовим синдромом і загостренням хронічного больового синдрому визначали алельні варіанти CYP2C9*2 і CYP2C9*3 гена CYP2C9 методом полімеразної ланцюгової реакції. Упродовж 10 днів хворі отримували лікування мелоксикамом (15,0 мг/добу) або целекоксибом (200,0 мг/добу). У 1-й, 10-й дні лікування проводили оцінку за допомогою візуальної аналогової шкали болю із подальшим статистичним опрацюванням результатів.

Результати. Для маркера CYP2C9(Arg144Cys) генотип Arg/Cys фіксували у 20,4 % випадків, генотипу Cys/Cys не виявлено. Для маркера CYP2C9(Ile369Leu) генотип Ile/Leu траплявся у 12,9 % випадків, генотипу Leu/Leu не виявлено. Гетерозиготи за CYP2C9(Arg144Cys) і CYP2C9(Ile369Leu) демонстрували швидші темпи послаблення болю порівняно з гомозиготами на 10-й день лікування зі статистичною значущістю для групи, що вживали целекоксиб.

Висновки. Частота генотипів із мутантними алелями CYP2C9(Arg144Cys) і CYP2C9(Ile369Leu) у нашій популяції становить близько 20,0 %. Генотипи CYP2C9(Arg144Cys), CYP2C9(Ile369Leu) зумовлювали достовірно кращу відповідь на 10-й день лікування целекоксибом.

Ключові слова: нестероїдні протизапальні засоби, біль у спині, поліморфізм CYP2C9.

CYP2C9 Polymorphism Study in Patients with Acute Back Pain and its Impact on the Effectiveness of Treatment with the Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs

I. Maslova, N. Mykhailovska, T. Slobodin

Introduction. Genetic factors can generate different variants of physiological responses to non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) - from the complete ineffectiveness of medicines to the appearance of adverse reactions. The presence of mutant alleles of the gene CYP2C9, which codes for a basic enzyme in the biotransformation of NSAIDs in the liver, cytochrome P4502C9, leads to reduced activity and slow metabolism of NSAIDs, increases the risk of side effects, overdose. Therefore, the study of influence of CYP2C9 gene polymorphism in our population and its influence on the effectiveness of treatment of NSAIDs in acute back pain is important.

The aim of the study. To investigate the polymorphism of CYP2C9 in patients with acute back pain and its impact on the effectiveness of their treatment with the non-steroidal anti-inflammatory drugs.

Materials and methods. The study involved 93 patients (60 women (64.5 %) and 33 men (35.5 per cent) aged 45 to 60 years) with acute pain syndrome and aggravation of chronic pain syndrome that were divided into two groups: 53 patients (36 women and 17 men aged 45-60 years) treated with meloxicam 15.0 mg 1 time per day and the comparative group of 40 patients (24 women and 16 men aged 45-60 years) who took celecoxib 200.0 mg/day for 10 days. Evaluation of efficiency was performed before and on the 1st, 10th day of treatment and at 30th, 90th days of observation using Visual Analogue Scale (VAS). All patients underwent a genetic test – the determination of the allelic variants CYP2C9*2 and CYP2C9*3 CYP2C9 gene with polymerase chain reaction (PCR). The data obtained were subject to statistical processing.

Results. For the marker of CYP2C9(Arg144Cys) genotype Arg/Arg was found in 79.6 % of cases, genotype Arg/Cys - 20.4 % of cases, and no representative of the genotype Cys/Cys was found. For the marker of CYP2C9(Ile369Leu) genotype Ile/Ile was found in 87.1 % of cases, the genotype Ile/Leu - 12.9 % of cases and no case of genotype Leu/Leu was found.

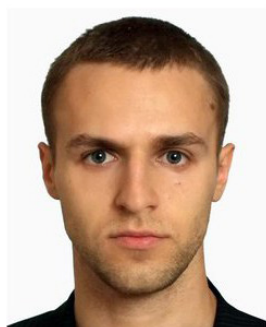
Heterozygotes for CYP2C9(Arg144Cys) and CYP2C9(Ile369Leu) taking meloxicam demonstrated the best rate of pain reduction compared with homozygotes as on the 10-th day of treatment, and on the 90th day of observation, but the difference was not statistically significant.

Heterozygotes for CYP2C9(Arg144Cys) and CYP2C9(Ile369Leu) who took celecoxib had a significantly better dynamics on the 10th day of treatment.

Conclusions. The genotype frequency of the CYP2C9 (Arg144Cys) and CYP2C9 (Ile369Leu) mutant alleles in our population is about 20.0 %. One in five patients with acute low back pain has genotypes with the CYP2C9 (Arg144Cys) and CYP2C9 (Ile369Leu) mutant alleles, which means there is an increased risk of side effects of non-steroidal anti-inflammatory drug treatment.

Relationship between CYP2C9 (Arg144Cys), CYP2C9 (Ile369Leu) genotypes and statistically significant better response to 10-day celecoxib treatment has been established, indicating greater efficacy of celecoxib in patients with slow metabolism of medicine, and a higher risk of side effects, especially when celecoxib is given in combination with other drugs metabolized by CYP2C9.

Keywords: non-steroidal anti-inflammatory drugs, back pain, CYP2C9 polymorphism.



Д. Г. Молотягін, О. І. Кадикова,
П. Г. Кравчун

Харківський національний медичний університет

Особливості кардіогемодинаміки та ураження вінцевих артерій у хворих на ішемічну хворобу серця із коморбідним цукровим діабетом 2-го типу залежно від активності імунного запалення на підставі дослідження показників пентраксину-3 в сироватці крові

Вступ. Ішемічна хвороба серця (ІХС) посідає чільне місце серед причин тимчасової і стійкої втрати працездатності, інвалідизації і смертності населення. Щороку в Європі внаслідок ІХС помирає близько 1,8 млн людей [14]. В Україні поширеність цієї хвороби і смертність через неї становить відповідно 34,1 і 67,6 % [2], що обумовлює увагу, яку приділяють вивченню патогенезу ІХС.

Одним із вагомих чинників ризику у хворих на ІХС є цукровий діабет (ЦД). Сьогодні в усьому світі на ЦД страждає близько 380 млн людей. Поширеність ЦД у промислово розвинених країнах становить 5,0–6,0 %. Вважається, що реальна поширеність ЦД 2-го типу в декілька разів перевищує офіційну. В Україні станом на цей час, згідно з офіційною інформацією, кількість зареєстрованих хворих на ЦД досягла понад 1,5 млн [3]. За іншими джерелами, реальна кількість хворих на ЦД в нашій країні становить близько 2,0–2,5 млн.

Із огляду на зростання поширеності й захворюваності на згадані хвороби, а також високий показник летальності загалом у популяції, виникає потреба в ранньому виявленні ознак цих хвороб і поліпшенні якості діагностики коронарогенних уражень [4].

Одним із патогенетичних механізмів атеросклерозу є генералізоване або хронічне запалення. Це підтверджують результати експериментальних і клінічних досліджень останніх років, присвячених визначенню маркерів запалення (С-реактивного білка (С-reactive protein (CRP)), прозапальних цитокінів – інтерлейкін-1, інтерлейкін-6 (ІЛ-6), інтерлейкін-12, фактора некрозу

пухлини-α (ФНП-α), сироваткового амілоїду А, гаптоглобіну, фібриногену) [7, 11, 15–19].

Вивчається насамперед роль запального компонента в патогенезі атеросклерозу у хворих на ЦД 2-го типу.

Одним із нових маркерів імунного запалення є пентраксин-3 (pentaxin-3 (РТХ-3)), що надмірно експресується в ендотеліальних і гладеньком'язових клітинах, моноцитах і макрофагах, які є компонентами судинної стінки й атеросклеротичної бляшки [5, 8, 16, 20].

РТХ-3, відомий також як фактор некрозу пухлини індукований ген 14, що належить до суперродини пентраксинів, до якого входять класичні короткі пентраксини CRP і сироватковий Р-компонент амілоїду, довгий пентраксин РТХ-4 і група нейрональних пентраксинів. Його роль у патогенезі атеросклерозу остаточно не з'ясована. Деякі наукові дослідження свідчать про посилену секрецію РТХ-3 у хворих на ІХС [9,12].

Інші дослідники подають інформацію про те, що його посилена експресія асоційована з гострим коронарним синдромом, а високі плазмові показники РТХ-3 є предикторами несприятливих клінічних подій у хворих із серцевою недостатністю [6, 10]. Проте досі не вивчено патогенетичну роль РТХ-3 у виникненні ІХС у хворих із коморбідним ЦД 2-го типу, що потребує проведення подальших досліджень у цьому напрямі.

Мета дослідження. Оцінити особливості кардіогемодинаміки та ураження вінцевих артерій у хворих на ішемічну хворобу серця з коморбідним цукровим діабетом 2-го типу залежно від активності імунного запалення на підставі дослідження показників пентраксину-3 в сироватці крові.

Матеріали й методи дослідження. Після отримання письмової згоди на проведення обстеження згідно з принципами Гельсінкської декларації, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину й відповідних законів України, у рандомізований спосіб із попередньою стратифікацією за наявністю ІХС обстежено 110 хворих (56 жінок, 54 чоловіки; середній вік жінок – $64,34 \pm 2,31$ року, чоловіків – $61,78 \pm 3,12$ року), які лікувались у кардіологічному відділенні КНП «МКЛ № 27» ХМР, що є клінічною базою кафедри внутрішньої медицини № 2, клінічної імунології та алергології імені академіка Л.Т. Малої Харківського національного медичного університету. Хворим проведено комплексне обстеження.

Хворих поділили на групи залежно від наявності ЦД 2-го типу. До першої групи ($n = 75$) увійшли хворі на стабільну ІХС і ЦД 2-го типу (дослідна група (ДГ): жінок – 39, чоловіків – 36, вік $64,42 \pm 2,39$ і $61,89 \pm 3,17$ року відповідно). Групу порівняння (ГП) склали 35 хворих на ІХС без ЦД (жінок – 17, чоловіків – 18, вік $64,17 \pm 2,57$ і $61,65 \pm 3,27$ року відповідно).

Критеріями виключення хворих із дослідження були: вроджені й набуті вади серця; гіпотензія (артеріальний тиск $<90/60$ мм рт. ст.); симптоматичний характер артеріальної гіпертензії; супутні ендокринні, автоімунні, виражені ниркові й онкологічні хвороби; хронічна обструктивна хвороба легень; загострення хронічних запальних процесів чи гострі запальні хвороби, гострий інсульт, гостра ліво- чи правошлуночкова недостатність; супутні психічні хвороби, алкоголізм, наркоманія.

Діагноз стабільної ІХС верифіковано відповідно до наказу Міністерства охорони здоров'я України № 152 від 02.03.2016 р. «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) і третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги: стабільна ішемічна хвороба серця».

ЦД 2-го типу визначали за критеріями уніфікованого протоколу надання медичної допомоги «Цукровий діабет» (Наказ МОЗ України від 21.12.2012 р. № 1118). Хворих із уперше виявленим ЦД 2-го типу в дослідження не залучали.

Уміст РТХ-3 визначали імуноферментним методом за допомогою комерційної тест-системи Humanpentraxin 3 (РТХ-3) ElisaKit виробництва фірми SUNLONG BIOTECH (Китай) з доданою інструкцією.

Усім хворим вимірювали показники кардіогемодинаміки – систолічний артеріальний тиск (САТ), діастолічний артеріальний тиск (ДАТ), частоту серцевих скорочень (ЧСС) і пульс, загальноклінічні та інструментальні обстеження: ехокардіографію (ЕхоКГ) з доплером і коронаровентрикулографію (КВГ).

Під час проведення ЕхоКГ визначали кінцевий діастолічний об'єм (КДО), кінцевий систолічний об'єм (КСО), кінцевий діастолічний розмір (КДР), кінцевий систолічний розмір (КСР), фракцію викиду (ФВ), товщину задньої стінки лівого шлуночка (ТЗСЛШ), товщину міжшлуночкової перегородки (ТМШП), розмір лівого передсердя (ЛП), діаметр аорти й показники діастолічної функції (Е, А, Е/А).

Шляхом інвазивної коронарографії визначали ступінь ураження вінцевих артерій – лівої головної вінцевої артерії (ЛГВА), лівої передньої низхідної артерії (ЛПНА), лівої огинальної артерії (ЛОА), проміжної гілки лівої вінцевої артерії (ПГЛВА) і правої вінцевої артерії (ПВА).

Статистичну обробку отриманих результатів здійснювали за допомогою пакета Statistica, версія 6,0. Відмінності між групами у випадку розподілу, близького до нормального, оцінювали за допомогою критерію К. Пірсона. Статистично достовірними вважали відмінності за $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. Особливості морфологічних змін серця і стану вінцевих артерій у хворих на ІХС із коморбідним ЦД 2-го типу досліджували залежно від показників РТХ-3 в сироватці крові. До першої підгрупи увійшли хворі на ІХС з коморбідним ЦД 2-го типу та вмістом РТХ-3 в сироватці крові менше 5,03 нг/мл ($n = 39$), до другої – більше 5,03 нг/мл ($n = 36$) (табл. 1).

Таблиця 1

Показники кардіогемодинаміки у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2-го типу залежно від вмісту пентраксину-3 в сироватці крові ($M \pm m; p$)

Показники	Дослідна група ($n = 39$)	Група порівняння ($n = 36$)	p
САТ, мм рт. ст.	$158,14 \pm 21,12$	$161,28 \pm 19,34$	$>0,05$
ДАТ, мм рт. ст.	$89,16 \pm 10,43$	$91,37 \pm 9,61$	$>0,05$
ЧСС, уд./хв	$76,42 \pm 12,14$	$77,23 \pm 11,71$	$>0,05$
Пульс, уд./хв	$76,29 \pm 14,01$	$77,01 \pm 13,18$	$>0,05$
КДО, мл	$107,71 \pm 9,13$	$141,29 \pm 8,40$	$<0,05$
КСО, мл	$49,16 \pm 6,4$	$61,32 \pm 7,10$	$<0,05$
КДР, см	$4,68 \pm 0,61$	$6,19 \pm 0,54$	$<0,05$
КСР, см	$3,78 \pm 0,56$	$4,91 \pm 0,46$	$<0,05$
ФВ, %	$54,61 \pm 6,17$	$44,81 \pm 6,28$	$<0,05$
ТЗСЛШ, см	$1,29 \pm 0,02$	$1,30 \pm 0,03$	$>0,05$
ТМШП, см	$1,24 \pm 0,03$	$1,23 \pm 0,04$	$>0,05$
ЛП, см	$4,10 \pm 0,44$	$4,40 \pm 0,36$	$>0,05$
Аорта, см	$3,19 \pm 0,26$	$3,23 \pm 0,31$	$>0,05$
Е	$0,54 \pm 0,12$	$0,59 \pm 0,11$	$>0,05$
А	$0,62 \pm 0,09$	$0,67 \pm 0,10$	$>0,05$
Е/А	$0,82 \pm 0,08$	$0,86 \pm 0,11$	$>0,05$

Примітки: $p > 0,05$ – немає статистично значущої різниці між показниками у хворих дослідної групи та групи порівняння; $p < 0,05$ – статистично значуща різниця між показниками у хворих дослідної групи та групи порівняння.

За результатами дослідження стан кардіогемодинаміки у хворих на ІХС із коморбідним ЦД 2-го типу залежав від показників умісту РТХ-3. У підгрупі хворих на ІХС із ЦД 2-го типу з показником РТХ-3 більше 5,03 нг/мл фіксували вірогідно більші значення КДО, КСО, КДР, КСР та меншу ФВ. Так, КДО у хворих першої підгрупи дорівнював $107,71 \pm 9,13$ мл, що на 23,77 % менше, ніж у хворих другої підгрупи, де значення

цього показника становило $141,29 \pm 8,40$ мл ($p < 0,05$). КСО більше на $19,83\%$ у хворих другої підгрупи ($61,32 \pm 7,10$ мл проти $49,16 \pm 6,40$ мл) ($p < 0,05$), КДР – $24,39\%$, КСР – $23,01\%$, а ФВ, навпаки, менша в осіб другої підгрупи на $17,95\%$ ($44,81 \pm 6,28\%$ проти $54,61 \pm 6,17\%$) ($p < 0,05$). Вірогідних відмінностей щодо показників САТ, ДАТ, ЧСС, пульсу, ТЗСЛШ, ТМШП, ЛП, розміру аорти, діастолічної функції (Е, А, Е/А) залежно від вмісту в сироватці крові РТХ-3 у хворих на ІХС із ЦД 2-го типу не виявлено ($p > 0,05$).

Про це також ідеться у праці К. В. Базаєвої [1], яка провела обстеження 323 хворих із ХСН й оцінювала зв'язки показників плазматичного РТХ-3 і ФВ ЛШ. Вміст у сироватці крові РТХ-3 був значно більшим у хворих зі зменшеною ФВ ЛШ, аніж у хворих зі збереженою ФВ ЛШ.

Результати оцінювання особливостей ураження вінцевих артерій наведено в табл. 2.

Таблиця 2

Стан вінцевих артерій у хворих на ішемічну хворобу серця і цукровий діабет 2-го типу залежно від вмісту пентраксину-3 в сироватці крові (% M $\pm$ m; χ^2 ; p; 95,0 % DI)

Показники, %	Дослідна група (n = 39)	Група порівняння (n = 36)	χ^2	p	Відношення шансів (95,0 % DI)
ЛГВА	$16,31 \pm 3,19$	$27,71 \pm 5,43$	4,196	0,041	2,042 (1,024–4,071)
ЛПНА	$40,62 \pm 6,88$	$51,48 \pm 7,49$	2,899	0,89	1,625 (0,928–2,846)
ЛОА	$31,44 \pm 7,26$	$43,16 \pm 8,11$	3,089	0,79	2,042 (1,024–4,071)
ПГЛВА	$31,16 \pm 7,21$	$29,41 \pm 6,19$	0,095	0,758	2,042 (1,024–4,071)
ПВА	$28,22 \pm 7,14$	$32,41 \pm 6,68$	0,924	0,337	2,042 (1,024–4,071)

Примітки: $p > 0,05$ – немає статистично значущої різниці між показниками у хворих дослідної групи та групи порівняння; $p < 0,05$ – статистично значуща різниця між показниками у хворих дослідної групи та групи порівняння.

У хворих другої підгрупи частіше фіксували ураження ЛГВА, ніж у хворих першої підгрупи (ВШ = 2,042, 95 % DI [1,024–4,071], $\chi^2 = 4,196$; $p = 0,041$).

Таким чином, з'ясовано, що за умов активації імунного запалення (збільшення вмісту РТХ-3 в сироватці крові) у хворих на ІХС із коморбідним ЦД 2-го типу відбувається структурна перебудова серця унаслідок збільшення розмірів і порожнин ЛШ, зниження здатності міокарда до скорочення.

У хворих на ІХС із коморбідним ЦД 2-го типу активація імунного запалення асоційована з ураженням ЛГВА.

Отримана нами інформація відповідає результатам інших дослідників. У межах дослідження, проведеного

в Азербайджані зі залученням 92 хворих віком 44–73 роки зі стабільною стенокардією навантаження II-III функціонального класу [3], виявлено тісний взаємозв'язок між морфологічним станом уражених вінцевих артерій серця і показниками РТХ-3.

Турецькі дослідники з'ясовували зв'язок вмісту РТХ-3 з коронарним атеросклерозом у 95 пацієнтів, які перенесли коронарну ангіографію [13]. Уміст РТХ-3 в сироватці крові в інтактних артеріях становив $110,40 \pm 48,11$ пг/мл, у разі односудинного ураження – $132,35 \pm 32,96$ пг/мл, двох судин – $142,57 \pm 55,88$ пг/мл, трьох судин – $156,07 \pm 50,53$ пг/мл і у хворих з ураженням чотирьох судин – $160,50 \pm 30,41$ пг/мл.

Виявлені нами закономірності підтверджені результатами кореляційного аналізу (табл. 3).

Таблиця 3

Кореляційний аналіз пентраксинемії і показників кардіогемодинаміки, особливостей ураження вінцевих артерій у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2-го типу ($r_{\text{crit}} = 0,34$; p)

Показники кардіогемодинаміки	РТХ-3	p
КДО	0,86	<0,05
КСО	0,74	<0,05
КДР	0,81	<0,05
КСР	0,47	<0,05
ФВ	- 0,39	<0,05
ТЗСЛШ	0,19	>0,05
ТМШП	0,21	>0,05
ЛП	0,24	>0,05
Аорта	0,16	>0,05
Е	0,29	>0,05
А	0,22	>0,05
Е/А	0,27	>0,05
ЛГВА	0,83	<0,05
ЛПНА	0,17	>0,05
ЛОА	0,09	>0,05
ПГЛВА	0,23	>0,05
ПВА	0,10	>0,05

Примітки: $p > 0,05$ – немає статистично значущої різниці щодо кореляцій між умістом у сироватці крові пентраксину-3 і досліджуваними показниками; $p < 0,05$ – статистично значуща різниця щодо кореляцій між умістом у сироватці крові пентраксину-3 та досліджуваними показниками.

Виявлені прямі кореляційні зв'язки між умістом у сироватці крові РТХ-3 і КДО ($r = 0,86$; $p < 0,05$), КСО ($r = 0,74$; $p < 0,05$), КДР ($r = 0,81$; $p < 0,05$), КСР ($r = 0,47$; $p < 0,05$), ЛГВА ($r = 0,83$; $p < 0,05$) та зворотний зв'язок із ФВ ($r = -0,39$; $p < 0,05$) свідчать про активацію асептичного запалення з одночасним ураженням ЛГВА та збільшенням об'ємів і порожнин ЛШ у хворих на ІХС із коморбідним ЦД 2-го типу.

Висновки. У хворих на ішемічну хворобу серця з коморбідним цукровим діабетом 2-го типу погіршується структурно-функціональний стан міокарда (збільшення кінцевого діастолічного та систолічного об'єму, кінцевого діастолічного і систолічного розміру, зменшення фракції викиду) внаслідок негативного впливу активованого системного запалення з одночасним

збільшенням умісту пентраксину-3 в сироватці крові. Між збільшенням умісту в сироватці крові пентраксину-3 та ураженням лівої головної вінцевої артерії у хворих на ішемічну хворобу серця з коморбідним цукровим

діабетом 2-го типу є прямий сильний кореляційний зв'язок ($r = 0,83$; $p < 0,05$) – що більший вміст пентраксину-3, то тяжчі ураження лівої головної вінцевої артерії.

Список літератури

1. Базаева КВ. Клиническая картина, параметры систолической и диастолической функций миокарда левого желудочка и уровней биохимических маркеров у больных с хронической сердечной недостаточностью с различной величиной фракции выброса левого желудочка [диссертация]. Москва; 2017. 119 с. (Bazaeva KV. Klinicheskaya kartina, parametri sistolicheskoy i diastolicheskoy funktsiy miokarda levogo jeludochka i urovney biokhimicheskikh markerov u bolnih s hronicheskoy serdechnoy nedostatochnostyu s razlichnoy velichinoy frakcii vibrosa levogo jeludochka. [dysertatsiia]. Moskva; 2017. 119 p.) (Russian).
2. Гандзюк ВА. Аналіз захворюваності на ішемічну хворобу серця в Україні. Український кардіологічний журнал. 2014;3:45–52 (Gandzyuk VA. Analiz zahvoryuvannosti na ishemichnu hvorobu serca v Ukraini. Ukrainskiy Kardiologichnyi Jurnal. 2014;3:45-52) (Ukrainian).
3. Махмудов РМ, Мамедов ВШ, Мирзаханова ЛР. Взаимосвязь между уровнем медиаторов воспаления в крови и морфологией поражения венечных артерий сердца у пациентов со стабильной стенокардией. Казанский медицинский журнал. 2014;95(3):331–334 (Mahmudov RM, Mamedov VSh, Mirzahanova LR. Vzaimosvyaz mejdu urovnem mediatorov vospaleniya v krovi i morfologiyey porajeniya venechnih arteriy serdca u pacientov so stabilnoy stenokardiey. Kazanskiy Medicinskiy Jurnal. 2014;95(3):331-334) (Russian). <https://doi.org/10.17816/KMJ1507>
4. Тронько НД, Зак КП, Попова ВВ, Бутенко АК. Сахарный диабет. Иммуитет. Цитокины. Киев: Книга-плюс; 2015. 488 с. (Tronko ND, Zak KP, Popova VV, Butenko AK. Saharniy diabet. Immunitet. Citokini. Kyiv: Kniga-plus; 2015. 488 p.).
5. Федьків СВ. Європейська стратегія діагностики ішемічної хвороби серця з застосуванням неінвазивних методів візуалізації. Лучевая диагностика, лучевая терапия. 2015;1–2 (Fedkiv SV. Evropeyska strategiya diagnostiki ishemichnoi hvorobi serca z zastosuvannyam neinvazivnih metodiv vizualizacii. Luchevaya Diagnostika, Luchevaya Terapiya. 2015;1-2).
6. Agilli M, Aydin FN, Cayci T, Kurt YG. Pentraxin 3 (PTX3) plasma levels and carotid intimamedia thickness progression in the general population: A methodological approach. Nutr Met Cardiovasc Dis. 2014;24(12):38-39. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2014.08.011>
7. Akgul O, Baycan OF, Bulut U, Somuncu MU. Long-term prognostic value of elevated pentraxin 3 in patients undergoing primary angioplasty for ST-elevation myocardial infarction. Coron Artery Dis. 2015;26(7):592-597. <https://doi.org/10.1097/MCA.0000000000000280>
8. Ammirati E, Moroni F, Norata GD, Magnoni M, Camici PG. Markers of Inflammation Associated with Plaque Progression and Instability in Patients with Carotid Atherosclerosis. Mediators of Inflammation. 2015; 15 p. <https://doi.org/10.1155/2015/718329>
9. Chodkowski A, Nabrdalik K, Kwiendacz H, Gumprecht J. Association of pentraxin 3 with atherosclerotic cardiovascular diseases – general knowledge in 2018. Clinical Diabetology. 2018;7(4):203-206. <https://doi.org/10.5603/DK.2018.0015>
10. Fornai F, Carrizzo A, Forte M. The inflammatory protein Pentraxin 3 in cardiovascular disease. Immun Ageing. 2016;13(1):25. <https://doi.org/10.1186/s12979-016-0080-1>
11. George M, Shanmugam E, Srivatsan V. Value of pentraxin-3 and galectin-3 in acute coronary syndrome: a short-term prospective cohort study. Ther Adv Cardiovasc Dis. 2015;9(5):275-284. <https://doi.org/10.1177/1753944715578405>
12. Hajsadeghi S, Chitsazan M, Chitsazan M et al. Changes of High Sensitivity C-Reactive Protein During Clopidogrel Therapy in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. Res Cardiovasc Med. 2015;5(1):e28997. <https://doi.org/10.5812/cardiovascmed.28997>
13. Liu H, Guan S, Fang W. Associations between pentraxin 3 and severity of coronary artery disease. BMJ Open. 2015;5(4):e007123. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-007123>
14. Nerkiz P, Doganer YC, Aydogan U, Akbulut H, Parlak A, Aydogdu A et al. Serum Pentraxin-3 Level in Patients Who Underwent Coronary Angiography and Relationship with Coronary Atherosclerosis. Med Princ Pract. 2015;24(4):369-375. <https://doi.org/10.1159/000381879>
15. Nichols M, Townsend N, Luengo-Fernandez R et al. European Cardiovascular Disease Statistics 2012. European Heart Network, Brussels, European Society of Cardiology, Sophia Antipolis. 2012. Available from: [https://www.escardio.org/static_file/Escardio/Press media/pressreleases/2013/EU-cardio-vascular-disease-statistics-2012.pdf](https://www.escardio.org/static_file/Escardio/Press%20media/pressreleases/2013/EU-cardio-vascular-disease-statistics-2012.pdf)
16. Poredos P, Spirkoska A, Lezaic L, Mijovski MB, Jezovnik MK. Patients with an Inflamed Atherosclerotic Plaque have Increased Levels of Circulating Inflammatory Markers. J Atheroscler Thromb. 2017;24(1):39-46. <https://doi.org/10.5551/jat.34884>
17. Shindo A, Tanemura H, Yata K, Hamada K. Inflammatory Biomarkers in Atherosclerosis: Pentraxin 3 Can Become a Novel Marker of Plaque Vulnerability. PLoSOne. 2014;9(6):e100045. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0100045>
18. Solomon S, Pasarin L, Ursarescu I. The effect of non-surgical therapy on C reactive protein and IL-6 serum levels in patients with periodontal disease and atherosclerosis. Int J Clin Exp Med. 2016;9(2):4411-4417.
19. Taleb S. Inflammation in atherosclerosis L'inflammation dans l'athérosclérose. Arch Cardiovasc Dis. 2016;109(12):708-715. <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2016.04.002>
20. Xiong GL, Prybol K, Boyle SH et al. Inflammation markers and Major Depressive Disorder in Patients with Chronic Heart Failure: Results from the Sertraline Against Depression and Heart Disease in Chronic Heart Failure (SADHART-CHF) study. Psychosom Med. 2015;77(7):808-815. <https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000216>
21. Zhou Q, Chai X-P, Fang Z-F, Hu X-Q, Tang L. Association of Plasma Pentraxin-3 Levels on Admission within-hospital Mortality in Patients with Acute Type A Aortic Dissection. Chin Med J (Engl). 2016;129(21):2589-2595. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.192785>

Стаття надійшла до редакції журналу 21.12.2019 р.

Особливості кардіогемодинаміки та ураження вінцевих артерій у хворих на ішемічну хворобу серця із коморбідним цукровим діабетом 2-го типу залежно від активності імунного запалення на підставі дослідження показників пентраксину-3 в сироватці крові

Д. Г. Молотягін, О. І. Кадикова, П. Г. Кравчун

Вступ. Ішемічна хвороба серця (ІХС) посідає чільне місце серед причин інвалідизації і смертності населення. Вагомим чинником ризику у хворих на ІХС є цукровий діабет (ЦД). Зростає необхідність у ранньому виявленні цих хвороб і вдосконалення діагностики коронарогенних уражень. Вивчається роль запального компонента в патогенезі атеросклерозу у хворих на ЦД 2-го типу. Одним із нових маркерів імунного запалення є пентраксин-3 (PTX-3).

Мета. Оцінити особливості кардіогемодинаміки та ураження вінцевих артерій у хворих на ІХС із коморбідним ЦД 2-го типу залежно від активності імунного запалення на підставі дослідження показників РТХ-3 в сироватці крові.

Матеріали й методи. Проведено комплексне обстеження 110 хворих на ІХС, поділених на групи залежно від наявності ЦД 2-го типу. До першої групи увійшли 75 хворих на стабільну ІХС із коморбідним ЦД 2-го типу, до групи порівняння – 35 хворих на ІХС без ЦД. В усіх хворих вимірювали показники кардіогемодинаміки, проводили загальноклінічні та інструментальні обстеження: ехокардіографію із доплером та коронаровентрикулографію.

Результати. Стан кардіогемодинаміки у хворих на ІХС із коморбідним ЦД 2-го типу залежав від показників вмісту РТХ-3 в сироватці крові. У підгрупі хворих на ІХС із ЦД 2-го типу з вмістом РТХ-3 понад 5,03 нг/мл відзначали вірогідно більші значення кінцевого діастолічного об'єму (КДО), кінцевого систолічного об'єму (КСО), кінцевого діастолічного розміру (КДР), кінцевого систолічного розміру (КСР) та меншу фракцію викиду (ФВ). Також оцінено особливості ураження вінцевих артерій. У хворих другої підгрупи частіше фіксували ураження лівої головної вінцевої артерії (ЛГВА), ніж у хворих першої підгрупи. Наявні дані про прямі кореляційні зв'язки між рівнем РТХ-3 та КДО, КСО, КДР, КСР, ЛГВА та зворотний зв'язок із ФВ, що свідчить про активацію асептичного запалення на тлі ураження ЛГВА та збільшення об'ємів і порожнин лівого шлуночка у хворих на ІХС із супутнім ЦД 2-го типу.

Висновки. У хворих на ІХС із коморбідним ЦД 2-го типу погіршується структурно-функціональний стан міокарда внаслідок негативного впливу активованого системного запалення з одночасним збільшенням вмісту РТХ-3 в сироватці крові. Між збільшенням вмісту РТХ-3 в сироватці крові та ураженням ЛГВА у хворих на ІХС із коморбідним ЦД 2-го типу є прямий сильний кореляційний зв'язок ($r = 0,83$; $p < 0,05$) – що більший вміст РТХ-3, то тяжчі ураження ЛГВА.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, цукровий діабет 2-го типу, вінцеві артерії, кардіогемодинаміка, імунне запалення, пентраксин-3.

Cardiohemodynamics Features and Coronary Artery Injury in Patients with Coronary Artery Disease and Comorbide Diabetes Mellitus Type 2 Depending on the Activity of Immune Inflammation Based on the Study of Pentraxin-3 Indicators in Blood Serum

D. Molotiagin, O. Kadikova, P. Kravchun

Introduction. Coronary artery disease (CAD) is one of the leading causes of disability and mortality of the population. Diabetes mellitus (DM) is one of the significant risk factors for patients with CAD. There is a need to detect early signs of these diseases and improve the quality of diagnosis of coronary damage. One of the pathogenetic mechanisms of atherosclerosis is generalized or chronic inflammation. First of all, the problem of the inflammatory component role in the pathogenesis of atherosclerosis in patients with DM type 2 is studied. One of the new perspective markers of immune inflammation is pentraxin-3 (PTX-3), but its role in the pathogenesis of atherosclerosis has not been finally found out.

The aim of the study. To evaluate the features of cardiohemodynamics and injury of coronary arteries in patients with coronary artery disease with type 2 diabetes mellitus depending on the activity of immune inflammation based on the study of indicators of serum pentraxin-3.

Materials and methods. A comprehensive examination of 110 patients with CAD was performed (women – 56, men – 54; the average age of women was 64.34 ± 2.31 years, the average age of men was 61.78 ± 3.12 years). Patients were divided into groups depending on the presence of DM type 2. The first group included 75 patients with stable CAD and DM type 2 (experimental group: women – 39, men – 36, aged 64.42 ± 2.39 and 61.89 ± 3.17 years respectively), the comparison group consisted of 35 patients with CAD without DM: women – 17, men – 18, age 64.17 ± 2.57 and 61.65 ± 3.27 years respectively). Measurements of cardiohemodynamics, general clinical and instrumental examinations (Doppler echocardiography and coronary ventriculography) were made to all patients.

Results. The cardiohemodynamics status in patients with CAD with comorbid DM type 2 depended on the content of PTX-3. In the subgroup of patients with CAD and DM type 2 with a PTX-3 level more than 5.03 ng/ml, significantly higher values of end-diastolic volume (EDV), end-systolic volume (ESV), end-diastolic diameter (EDD), end-systolic diameter (ESD) and lower value of ejection fraction (EF) were observed. The EDV in patients of the first subgroup was 107.71 ± 9.13 ml, which is 23.77 % lower than in patients of the second subgroup, where the value of this indicator was 141.29 ± 8.40 ml ($p < 0.05$). ESV was 19.83 % higher in patients of the second subgroup (61.32 ± 7.10 ml vs. 49.16 ± 6.40 ml) ($p < 0.05$), EDD – 24.39 %, ESD – 23.01 %, and EF, on the contrary, is 17.95 % lower in patients of the second subgroup (44.81 ± 6.28 % vs. 54.61 ± 6.17 %) ($p < 0.05$). The features of the coronary artery damage also was estimated. Damage of the left main coronary artery was detected more often in patients of the second subgroup than in patients of the first subgroup. Thus, we established that for conditions of immune inflammation activation in patients with CAD and DM type 2, the structural restructuring of the heart due to the increase in the size and cavities of the left ventricle occurs reducing the ability of the myocardium to contract. In patients with CAD and DM type 2, activation of immune inflammation is associated with the damage of the left main coronary artery.

Conclusions. Structural and functional state of the myocardium is worsen in patients with and concomitant type 2 diabetes mellitus due to the negative effect of system inflammation activation against the background of increasing levels of pentraxin-3. The association between pentraxin-3 level and left coronary artery damage in patients with coronary artery disease with type 2 diabetes mellitus is established – it is a direct strong correlation ($r = 0.83$; $p < 0.05$).

Keywords: coronary artery disease, type 2 diabetes mellitus, coronary arteries, cardiohemodynamics, immune inflammation, pentraxin-3.



**L. Markin, O. Besedin, K. Isayeva,
M. Doroshenko-Kravchyk**

Danylo Halytsky Lviv National Medical University

Etiopathogenesis and Histogenesis of Ovarian Tumors

Introduction. Ovarian tumors rank the second place among all neoplasms of female reproductive organs. According to the data of different authors, the incidence of ovarian tumors has increased from 6.0-11.0 % to 19.0-25.0 % in the last 10 years. Benign forms prevail and constitute 75.0 -80.0 %; among them, 25.0-30.0 % are tumor-like processes. Malignant tumors occur in 20.0-25.0 % of cases [7, 13, 14, 24, 25, 27]. Benign ovarian tumors are the serious medical, economic and social problem. They often develop in women of childbearing age, affect the reproductive potential, and, respectively, demographic situation in the country, future womens' health as it is known that early iatrogenic ovarian failure, early menopause, and all associated complications can occur after surgeries. Besides this, the majority of them have a tendency to become malignant. Worldwide, approximately 226 thousand of new ovarian malignant tumors cases and, respectively, 141 thousand of deaths are recorded every year [7, 9, 24]. According to the data of National Cancer Registry, mortality and morbidity indices among the female population in 2008-2016 years in cases of malignant ovarian neoplasms were significantly higher compared with the mortality indices in cases of cervical or uterine cancers.

All these facts require the development of new approaches to early diagnosis, effective treatment and, primarily, prevention of ovarian tumors. However, the process of tumor transformation of the cells has not been studied completely. The underlying cause of this is the damage of the cell genetic material, which results in impairment of cell division, growth and differentiation controlling mechanisms, as well as mechanisms of apoptosis. Thus, determination of the main risk factors, knowing the etiological causes and substantial understanding of pathogenic mechanisms of ovarian cancer development on molecular-genetic level will enable to conduct the appropriate prophylaxis and improve the medical aid provided to such patients.

The aim of the study. To review and summarize the published investigations devoted to the problems of

etiology and pathogenesis of different ovarian tumors according to their histological structure.

Materials and methods. The content analysis, method of systemic and comparative analysis, bibliosemantic method of studying the actual scientific researches concerning the etiology and pathogenesis of ovarian tumors, differing by the histological structure and the course specificity, were conducted.

The data was searched in scientometric databases:: PubMed-NCBI, Medline, Research Gate, Cochrane Database of Systematic Reviews by such keywords: "etiology", "pathogenesis", "hypothesis", "ovarian benign tumor", "ovarian cancer", "risk factor", "histogenesis", "genetic mutations", "World Health Organization", "FIGO" (fr. - Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique). Totally, 84 English, Ukrainian and Russian sources were analyzed.

Results and discussion. Histological features of ovarian tumors limit the ability to obtain the data about risk factors and accordingly identify their etiology and important pathogenesis pathways. Therefore, many scientific researches are devoted primarily to the study of multiple endogenous and exogenous risk factors.

Among the females, risk groups for ovarian tumor development are identified, requiring often lifelong monitoring by the specialists. Predominantly, these are the women with genetic predisposition, high infectious index and frequent inflammatory processes in the reproductive organs, impairment of the menstrual function, endometriosis, infertility, uterine leiomyoma, human papilloma virus and herpes virus type II, pelvic surgeries, and irrational use of contraceptives [13, 24, 27]. Ovarian tumors are often associated with obesity, thyroid disorders, diabetes mellitus and hereditary endocrine diseases [1, 3].

The main risk factors for ovarian tumor development based on modern views are mentioned below [3, 6, 8, 19, 24, 27, 29, 30]. Genetic mutations: inherited genetic mutations of breast cancer (BRCA) genes are the strongest risk factor.

Women with a BRCA type 1 gene mutation have about the 40.0 to 60.0 % lifetime risk for ovarian cancer. Women with a BRCA type 2 gene mutation have about 10.0 to 30.0 % lifetime risk for ovarian cancer. These gene mutations are also associated with increased risks for breast cancer, fallopian tube cancer, and pancreatic cancer. Other genetic mutations are also associated with increased risk for ovarian tumor – serine/threonine kinase 11 (STK11) (J. Peitz - H. J. Jagers syndrome), deoxyribonucleic acid (DNA) repair genes (H. T. Lynch syndrome - hereditary non-polyposis colorectal cancer), RAD51C, DICER, tumor protein (TP) 53 mutations etc., as well as complicated genetic history of cancer of the mammary glands, ovaries, endometrium, colon, stomach, kidneys, lungs. When a woman describes her family history to her doctor, she needs to mention the history of cancer in women from both mother's and father's sides.

Age: older women have higher risk for ovarian tumor than younger ones. Ovarian cancer usually occurs after menopause, although it can develop in women of all age categories. Ethnicity: Ovarian tumor is more common in white women than in African and American ones. Women who are Ashkenazi (Eastern European) Jewish have a higher risk for ovarian cancer. Endometriosis, a condition in which the cells that line the cavity of the uterus grow in other areas of the body such as ovaries, other pelvic structures, increases the risk for ovarian tumor. Reproductive history: women are at increased risk for ovarian tumor if they began menstruating at early age (before 12 years old), had no children, had their first child after the age of 35, or experienced early menopause (before the age of 50). Hormone use: women who use hormone therapy after menopause for longer than 5 years may have an increased risk for ovarian cancer. The risk seems to be particularly significant for women who take estrogen-only hormone therapy. The risk is less clear for the combination of estrogen-progestin therapy.

Attempts to classify the ovarian tumor have been originating since 1870 when Heinrich Wilhelm Gottfried von Waldeyer-Hartz tried to differentiate the tumors for the first time. Although histogenesis of certain tumors has not been studied completely yet, and origin of many tumors cannot be determined exactly, and the histological composition is generally accepted basically for tumor classification. Thus, histological confirmation of diagnosis enables distinguishing the tumors by histological type, as ovarian tumor is not only morphological, but also the clinical diagnosis. Currently, the establishment of accurate tumor histogenesis has practical significance, since there is a very perspective direction developed, which is gene therapy.

Hystological and staging classifications of ovarian-tubal-peritoneal tumors have recently changed. The World Health Organization (WHO) sponsored the review and reclassification of the pathology of the ovarian, tubal and peritoneal tumors and published these updates in 2014 [14, 24]. At the same time, the International Federation of Gynecology and Obstetrics reviewed, updated and published the surgical staging system,

applied to all histotypes of ovarian, tubal, and peritoneal cancers in 2014 [14, 24]. It incorporates many major scientific advances in understanding the ovarian tumor and recognizes the probable precursor events, lineages, and molecular characteristics.

The highlighting the origin and pathogenesis of ovarian tumor development is complicated. Ovarian tumors arise from three main sources: the first source is, at least, six normal components of the ovary; the second – dystopia, fetal remains; the third – postnatal proliferations, heterotopia and epithelial metaplasia. These sources, which belong to the gonads composition, determine the histological and clinical peculiarities of ovarian tumor. Formation of female reproductive organs from "male" and "female" rudiments – coelomic epithelium and mesenchyme of the testes with further involution of the "male" part, which is found in the hilum of the ovary, promotes that hormone-producing tumors can be both feminizing (granulosa cell tumors, theca cell tumors, mixed tumor), and virilizing (androblastoma, gynandroblastoma, arrhenoblastoma, lipid cell tumors, dysgerminoma, teratoma, choriocarcinoma). There are also mixed tumors: gynandroblastoma, gonadoblastoma.

It is complicated to highlight the origin and pathogenesis of ovarian tumor development has been subjected to significant changes, which were confirmed by new investigations. Accordingly, serous tumors originate from the fallopian epithelium (directly or through the endosalpingitis), endometrioid and clear cell tumors derive from the endometrium (through endometriosis – retrograde blood flow during menstruation), mucinous and transitional cell tumors derive from transitional epithelium in the mesentery region of fallopian tube [4, 14, 15, 17, 18, 22, 30].

Although all human ovary cells, including epithelial, stromal, and germ cells, may undergo neoplastic transformation, 80.0 to 90.0 % of ovarian tumors come from the single layer of epithelial cells covering the ovaries [18, 25, 27]. The ovarian surface epithelium is believed to originate from the mesothelium of the embryonic gonad (the mullerian epithelium).

Besides this, there is the dualistic theory of epithelial ovarian tumors pathogenesis, according to which, there are two types: type I and type II [13, 18, 19, 20, 27]. Type I ovarian tumors (about 25.0 %) include highly differentiated low grade serous, endometrioid, clear cell, mucinous and transitional cell carcinomas. Tumors of type I pass through the stages from serous to borderline cystadenoma, and subsequently become malignant in 5.0-10.0 %. Thus, they are detected at early stages and can be treated surgically, together with this they are characterized by low malignant potential and low sensitivity to cytostatic agents [17, 19, 20, 29]. Type II tumors are highly malignant, low-differentiated high grade serous forms (HGSC), undifferentiated carcinomas, and carcinosarcomas with high incidence of mutation of TP53, BRCA type 1, BRCA type 2 genes and marked genetic instability, aggressive biologic behavior. Thus, they are usually detected at late stages, but are highly

sensitive to chemotherapy, especially to platinum drugs. It is believed that this type of tumor originates "de novo" from the epithelium of fimbriae part of the uterine tubes and/or ovarian surface epithelium [19, 20, 29]. These two types of tumors considerably differ from each other by molecular and genetic peculiarities, and, thus, clinical course, sensitivity to chemotherapy, tendency to relapses, and prognosis, which is very important both from biological and clinical points of view [13, 20, 24, 27].

Literature sources contain the description of frequent combination of serous peritoneal cancer and intraepithelial carcinoma of the endometrium in undamaged by tumor ovaries monitoring. Considering the development of ovarian and peritoneal cancer, one of the key moments of this disease pathogenesis should be highlighted – regurgitation in the uterine tubes, which is observed almost in 90.0 % of women during menstruation, associated with transition of the content from the uterus and fallopian tubes to the uterus serous surface, appendages and peritoneum [6, 14, 15, 17, 20, 25].

In most cases, prior foci of endometriosis occurring due to retrograde flow of endometrium parts in menstruation can be a primary source of endometrioid and clear cell ovarian tumors. Recently, it has been recognized that pathogenesis of endometrioid and clear cell tumors arising from endometriotic cysts is significantly influenced by the microenvironment in which the tumor arises [21, 22, 30]. As the content of the endometriotic cyst includes highly concentrated old blood, and the concentration of iron is markedly high. Free iron is associated with cancer development due to the induction of persistent oxidative stress. The epithelial cells within the endometriotic cyst are exposed to extensive oxidative stress and hypoxia, and, as a result, they are subjected to cellular and DNA damage and have less efficient DNA repair process [21, 22, 30]. The specific correlation between the endometriosis, ovarian malignancy and their epidemiological patterns were studied. For both endometriosis and ovarian carcinoma, increased risks of development were associated with infertility, early menarche, late menopause, nulliparity, and the protective factors were tubal ligation, hysterectomy, the use of oral contraceptives, and pregnancy [22, 30].

Mucinous carcinomas develop in association with ovarian teratomas; however, the majority of these tumors do not contain any teratomatous component. Other theories of their origin include mucinous metaplasia of surface epithelial inclusions, endometriosis, and F. Brenner tumors. Mucinous carcinomas and F. Brenner tumors may have similar histogenesis from transitional cell nests at the tubal peritoneal junction [26]. Amplification of 12q14-21 in both mucinous carcinoma and associated F. Brenner tumor was reported recently [23].

According to the WHO criteria, ovarian tumors are classified as benign, low malignant potential (borderline) or malignant. Benign epithelium is characterized by the single or minimally stratified layer of cells or by minimal proliferation or small atypicality degree. Histological structure of the benign tumor is slightly different from the surrounding healthy tissue. Atypical epithelium lining

of borderline or low malignant potential tumor is characterized by cellular proliferation and pleomorphism without stromal invasion [1, 11, 13]. Malignant epithelium demonstrates marked atypia, increased mitotic activity, and stromal invasion [13]. Although the histopathologic features of ovarian tumors vary substantially, all tumors exhibit characteristics similar to those of the müllerian epithelium [25].

Although the etiology and underlying molecular mechanisms involved in the development of different phenotypes remain largely unknown, the scientists have suggested several hypotheses to explain the epidemiologic factors.

The first hypothesis postulates that "incessant ovulation" leads to neoplastic transformation of ovarian surface epithelium cells [24]. This hypothesis states that every ovulation creates a wound that ovarian surface epithelium cells repair by undergoing post-ovulation mitosis, proliferation and that the increase of cell proliferation raises the likelihood that the aberrations in DNA repair mechanisms will permit the genetic damage causing the potentially carcinogenic mutations [10, 16, 25]. Several studies have found the evidence that supports the "incessant ovulation" hypothesis. Confirmation of this hypothesis is the decreased risk of developing of ovarian cancer in women with the decreased number of ovulatory cycles (parity, lactation, oral contraceptives, late menarche, and early menopause). However, this hypothesis is inconsistent with the observation that patients with polycystic ovarian syndrome who have decreased ovulatory cycles appear to have the increased ovarian cancer risk [25]. The influence of ovulation stimulators on the formation of tumor processes in the ovaries has not been fully confirmed [10, 13, 25].

Another hypothesis explaining the relationship between the ovulation history and ovarian tumor risk involves the exposure of ovarian surface epithelium cells to the ovarian stroma [13, 25]. Normally, the ovarian surface epithelium is separated from the stroma by a basement membrane and a layer of thin connective tissue. The formation of the inclusion cyst breaks down that barrier and brings the ovarian surface epithelium cells into the hormonal milieu of the stroma, prompting the neoplastic growth. Combination of endogenous risk factors such as ovarian microenvironment and genetic polymorphisms may act on the epithelial progenitor cells in the ovarian surface epithelium or müllerian epithelium of inclusion cysts, and those cells may have the potential to differentiate into different histologic types of ovarian tumors [19, 20, 21, 25].

The hypothesis of excessive gonadotropin secretion results in intensification of epithelial proliferation and, possibly, tumor transformation. Conditions, accompanied by reduction of estrogen production, lead to compensatory increase in gonadotropic hormones, especially follicle stimulating hormone. High level of gonadotropins has the stimulating effect on the epithelium proliferating. Firstly, diffuse and then focal hyperplasia and proliferation of cell elements, which can lead to tumor formation,

occur. Stimulating effect of gonadotropic hormones can also result in formation of tumors from embryonic remains. Pathological differentiation of mesenchymal tumors with their subsequent malignization occurs in different age periods under the influence of hormonal and other pathological factors [4, 10, 13, 25].

Along with the impairment of gonadotropic hormones secretion, deviations in estrogen-progesterone interconnections have been revealed. In the presence of tumor-like formations in the ovaries, the concentration of estrogens in the blood increases. It can be confirmed by the high incidence of their combination with hyperplastic processes in the endometrium and mammary glands [10, 13, 25].

Therefore, the impairments in the system "hypothalamus-pituitary gland-ovaries" in patients with ovarian tumors are observed, occurring as feedback mechanism and creating favorable background for further progress of the disease.

According to the gonadotropin stimulation hypothesis, epidemiologic observations made in the past decade suggest that several other classes of hormones contribute to ovarian tumor pathogenesis, including androgens, estrogens, progesterone, and insulin-like growth factor I [25]. Most of these hypotheses have been focusing on the influence of risk factors on ovarian surface epithelium cells.

The genetic theory explains the existence of family forms of ovarian cancer (I - family ovarian cancer and lung cancer; II - isolated ovarian cancer, III – H. T. Lynch syndrome II - family cancer syndrome). It is known that mutations were detected in the promoter zone of the antioncogene in ovarian cancer patients in 40.0 % of cases and in benign ovarian tumors in 20.0 % of cases. Complicated heredity is more actively manifested by the action of adverse environmental factors, which reduces the stability of the genome [5, 18, 19, 20, 27, 29]. According to current scientific literature, hereditary forms of ovarian cancer occur in 6.0-10.0 % of cases. There is inheritance in the recessive type of constitutional and endocrine-exchange features, which is characteristic of ovarian tumors [18, 20].

Many authors single out the role of viral, bacterial infection and inflammatory diseases of the pelvic organs in the ovarian structures alterations appearance, whereas high percentage accounts for intracellular specific infection (chlamydiosis – 40.0 %, mycoplasmosis – 15.0 % and ureaplasmosis – from 45.0 to 70.0 % of cases) [1, 3, 10, 25]. The inflammatory process results in intensification of anti-inflammatory cytokines expression in the ovaries, which inhibits apoptosis with further disappearing of follicle regression after ovulation, decrease of the steroidogenic enzymes activity in ovarian cortex. In its turn, as the feedback mechanism, this leads to the increase of pituitary-pineal activity.

Contemporary views regarding the ovarian neoplasms prove close correlation between their appearance and the immune system state [2, 12, 25, 28]. Tumor processes develop along with the immunodeficiency, promoting its deterioration. It has been proven that the degree of

immunodepression correlates with the process extension. Regulatory substances such as T-lymphocytes: T-suppressors and T-helpers are crucial in development or inhibition of immune response. In particular, T-cell immune response is inhibited. Reduction of T-cells with simultaneous activation of suppressive T-lymphocytes promotes the accumulation of tumor cells and interferes with their timely removal. In patients with benign and borderline ovarian tumors, decrease in total number of T-lymphocytes, active T-lymphocytes and T-helpers is observed; inhibition of T-lymphocytes ballast formation occurs. The presence of tumor process in the ovaries is accompanied by changes not only in cell-mediated, but also in humoral immunity. Dysglobulinemia with reduction of Ig G level and increase of Ig M concentration is observed.

In recent years, the significant number of investigations which study the growth factors and activity of cytokines have been conducted, [2, 6, 12, 28]. Reliably high level of pro-inflammatory cytokine was revealed in blood serum of patients with malignant ovarian tumors compared with its concentration in patients with benign processes. Having studied the macroglobulins in blood serum, peritoneal fluid and content of neoplasms, it has been revealed that their intensive use is aimed at binding of hydrolases, releasing from dead cells. Accumulation of tissue pulls of all classes of microglobulins occurs in malignant tumor tissues, which promotes the protection of tumors against the immunocompetent cells attack [2, 10, 12].

In the pathogenesis of the ovarian neoplasms development, the disturbance of equilibrium between the processes of proliferation and apoptosis in epithelial cells of tumor tissue plays an important role [12, 25]. Apoptosis, or programmed death of cells, is one of the most important physiological processes, which is necessary for maintenance of constant cellular composition of organs and tissues, removal of autoreactive cells, which have completed their life cycle. Thus, impairment of genetically programmed processes of cell death can result in uncontrolled cell proliferation by the hormonal system of the body and development of neoplasms in the ovaries. Most often, granulosa cells in the ovaries are subjected to apoptosis, associated with atresia of follicles. Apoptosis in granulosa cells can be inhibited by various growth factors, progesterone, estrogen and gonadotropic hormones. On the contrary, proapoptotic action is typical for different cytokines, androgens and agonists of gonadotropin-releasing hormones. The apoptosis processes in benign epithelial cells of the ovaries are at low level or almost absent, in borderline tumors they reach maximum activity, and in malignant tumors apoptosis intensity again decreases.

Currently, intensive research in the field of morphological and molecular cytogenetics has been conducted. Many detailed data are presented regarding the cytogenetic studies of epithelial ovarian tumors. The molecular pathogenesis of ovarian sex cord-stromal tumor and germ cell tumor are relatively understudied.

Conclusions. Thus, according to epidemiological investigations, neoplasms of the ovaries can be regarded

as systemic diseases, which occurs on a molecular genetic level with involvement of various endogenous and exogenous factors. The leading role among them belongs to inflammatory processes, endocrine, immune and metabolic disturbances, especially in the presence of

genetic polymorphism. However, despite the significant advancements in fundamental science, the causes of tumor appearance and, respectively, the issue of early diagnosis and prophylaxis of the most common neoplasms of the ovaries need further investigation.

References

1. Сторов МЮ. Критерії диференціальної діагностики та обґрунтування патогенетичного лікування хворих з доброякісними та пограничними епітеліальними пухлинами яєчників [дисертація]. Київ: Національна медична академія післядипломної освіти; 2016. 156 с. (Yegorov MJ. Criteria for differential diagnosis and substantiation of pathogenetic treatment of patients with benign and borderline epithelial ovarian tumors [dissertation]. Kyiv: National Medical Academy of Postgraduate Education; 2016. 156 p.).
2. Егунова МА, Куценко ИГ. Иммунологические исследования в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных новообразований яичников на предоперационном этапе. Электронный научный журнал. 2015;1:44-47 (Yegunova MA, Kutsenko IG. Immunological studies in the differential diagnosis of benign and malignant neoplasms of the ovaries at the preoperative stage. Electronic Science Journal. 2015; 1: 44-47). (Russian).
3. Икромова ЗМ. Соматический и гинекологический статус женщин репродуктивного возраста с доброкачественными опухолями и опухолевидными образованиями яичников. Вестник Авиценны. 2017;19(1):7-10 (Ikromova ZM. Somatic and gynecological status of reproductive age of women with benign tumors and tumor-like formations of the ovaries. Avicenna Bulletin. 2017;19(1):7-10). (Tajikistan). <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2017-19-1-7-11>
4. Коган ЯЭ. Актуальные вопросы патогенеза и диагностики опухолей и опухолевидных образований яичников. Практическая медицина. 2018;16(9):34-39 (Kogan YaE. Actual issues of the pathogenesis and diagnosis of tumors and tumor-like formations of the ovaries. Practical Medicine. 2018;16(9):34-39). (Russian). <https://doi.org/10.32000/2072-1757-2018-9-34-39>
5. Козаченко ВП. Опухоли стромы полового тяжа. Онкогинекология. 2015;4:42-46 (Kozachenko VP. Tumor stroma tumors. Oncogynecology. 2015;4:42-46). (Russian).
6. Макаров ОВ, Нариманова МР. Рак яичников: новое в вопросах этиопатогенеза и диагностики (обзор литературы). Вестник Российского государственного медицинского университета. 2014;4:53-57 (Makarov OV, Narimanova MR. Ovarian Cancer — New in the Questions of Etiopathogenesis and Diagnostics: a Literature Review. Bulletin of the Russian State Medical University. 2014;4:53-57). (Russian).
7. Національний інститут раку. Рак в Україні, 2016-2017. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби: бюлетень національного канцер-реєстру України [Інтернет]. Київ: Національний інститут раку; 2018 [оновлено 2018; цитовано 2018]. Доступно: <http://www.ncru.inf.ua/publications/index.htm> (National Cancer Institute. Cancer in Ukraine, 2016-2017. Morbidity, mortality, oncology indicators: Bulletin of the National Cancer Registry of Ukraine [Internet]. Kyiv: National Cancer Institute; 2018 [Updated 2018; cited 2018]. Available at: <http://www.ncru.inf.ua/publications/index.htm>) (Ukrainian).
8. Паяниди ЮГ, Жордания КИ, Логинов ВИ, Чермерис ГЮ, Сивакова НГ. Эндометриоз и эндометриоидный рак яичников. Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. 2017;1:44-48 (Payanidi YuG, Zhordania KI, Loginov VI, Chemeris GYu, Sivakova NG. Endometriosis and endometrioid carcinoma. Obstetrics and Gynecology: News. Opinions. 2017;1:44-48). (Russian).
9. Романів МП. Окогинекологічна патологія в структурі захворюваності та смертності населення України. Вісник наукових досліджень. 2017;2:23-24 (Romaniv MP. Oncological pathology in the structure of morbidity and mortality of the population of Ukraine. Bulletin of Scientific Research. 2017;2:23-24). (Ukrainian).
10. Серебrenникова КГ, Кузнецова ЕП. Современные представления об этиологии и патогенезе опухолевидных образований и доброкачественных опухолей яичников. Саратовский научно-медицинский журнал. 2010;6(3):552-558 (Serebrennikova KG, Kuznetsova EP. Modern views on aetiology and pathogenesis of tumor growths and benign ovarian tumors. Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2010;6(3):552-558). (Russian).
11. Суханова АА, Неспрядько СВ, Мельник НН, Егоров МЮ. Проллиферативная активность и рецепторный статус доброкачественных и пограничных эпителиальных опухолей яичников. Здоровье женщины. 2016;6(112):158-164 (Sukhanova AA, Nespryadko SV, Melnik MM, Egorov MYu. Proliferative activity and receptor status of benign and borderline epithelial ovarian tumors. Health of Women. 2016;6(112):158-164). (Ukrainian).
12. Charbonneau B, Good EL, Kimberly R K, Keith L K, Melissa SD. The immune system in the pathogenesis of ovarian cancer. Crit Rev Immunol. 2013;33(2):137-164. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3940260>. <https://doi.org/10.1615/CritRevImmunol.2013006813>
13. Colombo N, Sessa C, du Bois A, Ledermann J, McCluggage WG, McNeish I et al. ESMO–ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease. Annals of Oncology. 2019;30(5):672-705. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz062>. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz062>
14. Duska LR, Kohn EC. The new classifications of ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer and their clinical implications. Annals of Oncology. 2017;28(8):8-12. <https://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdx445>. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx445>
15. Erickson BK, Conner MG, Landen CN. The role of fallopian tube in the origin of ovarian cancer. Am J Obstet Gynecol. 2013;209:409-414. <http://doi:10.1016/j.ajog.2013.04.019>. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2013.04.019>
16. Fathalla MF. Incessant ovulation and ovarian cancer – a hypothesis re-visited. Facts Views and Vision Issues in Obstetrics Gynecology and Reproductive Health. 2013;(5):292-297. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3987381>.
17. Jie L, Abushahin N, Pang NS, Xiang L, Chambers SK, Fadare O et al. Tubal origin of "ovarian" low-grade serous carcinoma. Modern Pathology. 2011; 24(11):1488-1499. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2011.106> <https://doi.org/10.1038/modpathol.2011.106>

18. Koshiyama M, Matsumura N, Konishi I. Recent concepts of ovarian carcinogenesis: Type I and Type II. *Biomed Resour International*. 2014;2014:934261. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/934261>. <https://doi.org/10.1155/2014/934261>
19. Kroeger PT, Drapkin R. Pathogenesis and heterogeneity of ovarian cancer. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. 2017;29(1):26-34. <https://doi.org/10.1097/GCO.0000000000000340>.
20. Landen CN, Birrer MJ, Sood AK. Early events in the pathogenesis of epithelial ovarian cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26(6):995-1005. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.07.9970>.
21. Mandai M, Matsumura N, Baba T, Yamaguchi K, Hamanishi J, Konishi I. Ovarian clear cell carcinoma as a stress-responsive cancer: influence of the microenvironment on the carcinogenesis and cancer phenotype. *Cancer Letters*. 2011;310(2):129-133. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2011.06.039>.
22. Mandai M, Yamaguchi K, Matsumura N, Baba T, Konishi I. Ovarian cancer in endometriosis: molecular biology, pathology, and clinical management. *International Journal of Clinical Oncology*. 2009;14(3):383-391. <https://doi.org/10.1007/s10147-009-0935-y>.
23. Pejovic T, Bürki N, Odunsi K, Fiedler P, Achong N, Schwartz PE et al. Well-differentiated mucinous carcinoma of the ovary and a coexisting brenner tumor both exhibit amplification of 12q14-21 by comparative genomic hybridization. *Gynecologic Oncology*. 1999;74(1):134-137. <https://doi.org/10.1006/gyno.1999.5402>
24. Ray-Coquard I, Morice P, Lorusso D, Prat J, Oaknin A, Pautier P et al. Non-epithelial ovarian cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2018;29(4):1-18. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy001>.
25. Samuel CM, Kwong J, William RW, Samimi G, Ozbun L, Bonome T et al. Etiology and pathogenesis of epithelial ovarian cancer. *Disease Markers*. 2007;23(5-6):367-376. <http://dx.doi.org/10.1155/2007/474320>.
26. Seidman JD, Khedmati F. Exploring the histogenesis of ovarian mucinous and transitional cell (Brenner) neoplasms and their relationship with walthard cell nests: a study of 120 tumors. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*. 2008;132(11):1753-1760. <http://doi.org/10.1043/1543-2165-132.11.1753>.
27. The Australian Cancer Network and National Breast Cancer Centre. Clinical practice guidelines for the management of women with epithelial ovarian cancer [Internet]. National Breast Cancer Centre, Camperdown, NSW; 2004 [updated 2009; 15; cited 2009]. Available from: <http://www.nhmrc.gov.au>.
28. Turner TB, Buchsbaum DJ, Straughn MJr, Randall TD, Arend RC. Ovarian cancer and the immune system – the role of target therapy. *Gynecologic Oncology*. 2016;142(2):349-356. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2016.05.007>.
29. Vang R, Levine DA, Soslow RA. Molecular alterations of TP53 are a defining feature of ovarian high-grade serous carcinoma: a rereview of cases lacking TP53 mutations in The Cancer Genome Atlas Ovarian Study. *Int J Gynecol Pathol*. 2016;35:48-55. <https://doi.org/10.1097/PGP.0000000000000207>
30. Worley MJ Jr, Welch WR, Berkowitz RS, Ng SW. Endometriosis associated ovarian cancer: a review of pathogenesis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2013;14:5367-5369. <https://doi.org/10.3390/ijms14035367>

Стаття надійшла до редакції журналу 6.02.2020 р.

Etiopathogenesis and Histogenesis of Ovarian Tumors

L. Markin, O. Besedin, K. Isayeva, M. Doroshenko-Kravchyk

Introduction. Nowadays, the incidence of ovarian tumors has increased from 6.0-11.0 % to 19.0-25.0 %, becoming the serious medical, economic and social problem, as they affect the reproductive potential, respectively, demographic situation in the country and future women's health. Besides this, the majority of them have a tendency to become malignant. Also they are one of the causes of high mortality among the female population. Thus, determination of the main risk factors, knowledge of etiological causes and substantial understanding of pathogenic mechanisms of ovarian tumor will enable to conduct prophylaxis of this disease development and improve the medical aid.

The aim of the study. To review and summarize the published investigations devoted to the problems of etiology and pathogenesis of different ovarian tumors according to their histological structure.

Materials and methods. The content analysis, method of systemic and comparative analysis, bibliosemantic method of studying the actual scientific researches concerning the etiology and pathogenesis of ovarian tumors, differing by the histological structure and the course specificity, were conducted.

The data was searched in scientometric databases: PubMed-NCBI, Medline, Research Gate, Cochrane Database of Systematic Reviews by such keywords: "etiology", "pathogenesis", "hypothesis", "ovarian benign tumor", "ovarian cancer", "risk factor", "histogenesis", "genetic mutations", "World Health Organization", "FIGO" (fr. - Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique). Totally, 84 English, Ukrainian and Russian sources were analyzed.

Results. Analysis of modern literature shows that the process of tumor cell transformation has not been fully understood due to their histological features. Nowadays, the numerous endogenous and exogenous risk factors have been identified. And, recently, the traditional theory of the appearance of ovarian tumors

has undergone the significant changes. Also, several hypotheses have been proposed to explain the epidemiological factors: the continuous ovulation hypothesis, the hypothesis of gonadotropins excessive secretion, the genetic theory, theory of microenvironment and genetic polymorphism. In recent years, the large number of studies are devoted to the study of the immune system state, the process of apoptosis, morphological and molecular cytogenetics.

Conclusions. Thus, according to epidemiological investigations, neoplasms of the ovaries can be regarded as systemic diseases, which occurs on a molecular genetic level with involvement of various endogenous and exogenous factors. However, despite the significant advancements in fundamental science, the causes of tumor appearance and, respectively, the issue of early diagnosis and prophylaxis of the most common neoplasms of the ovaries need further investigations.

Keywords: ovarian tumors, etiology, pathogenesis, histogenesis.

Етіопатогенез і гістогенез пухлин яєчників

Л. Б. Маркін, О. В. Беседін, К. Ю. Ісасва, М. В. Дорошенко-Кравчик

Вступ. Пухлини яєчників посідають друге місце серед усіх новоутворень жіночих статевих органів. За результатами досліджень різних авторів їх частота за останні 10 років збільшилась з 6,0–11,0 % до 19,0–25,0 %. Доброякісні пухлини є важливою медичною, економічною і соціальною проблемою, оскільки доволі часто виникають у жінок дітородного віку, впливаючи на репродуктивний потенціал, а отже, й демографічну ситуацію в країні та жіноче здоров'я загалом. Окрім цього, більшість із них здатна до малігнізації.

Мета. Зробити огляд і узагальнити опубліковані дослідження, присвячені проблемам вивчення етіології і патогенезу різних пухлин яєчників залежно від їх гістоструктури.

Матеріали й методи. Використано контент-аналіз, метод системного та порівняльного аналізу, бібліосемантичний метод вивчення актуальних наукових досліджень стосовно етіології і патогенезу різних за гістоструктурою і перебігом пухлин яєчників. Пошук джерел здійснено у наукометричних базах інформації: PubMed-NCBI, Medline, Research Gate, Cochrane Database of Systematic Reviews за такими ключовими словами: "etiology", "pathogenesis", "hypothesis", "ovarian benign tumor", "ovarian cancer", "risk factor", "histogenesis", "genetic mutations", "World Health Organization", "FIGO" (фр. - Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique). Проаналізовано 84 джерела англійською, українською і російською мовами.

Результати. Аналіз сучасної літератури свідчить, що процес пухлинної трансформації клітин до кінця не вивчений. І хоча до сьогодні виявлено численні ендегенні та екзогенні фактори ризику, гістологічні особливості пухлин яєчників обмежують можливість отримувати інформацію про їх етіологію та важливі ланки патогенезу. За останній час традиційна теорія виникнення пухлин яєчників зазнала суттєвих змін, що підтверджується новими дослідженнями, згідно з якими серозні пухлини походять із епітелію маткової труби, ендометріюїдні та світлоклітинні є похідними ендометрію, а муцинозні та перехідноклітинні – зачатків перехідного епітелію в ділянці брижі маткової труби.

Сьогодні запропоновано декілька гіпотез для пояснення епідеміологічних факторів. Відповідно до гіпотези «безперервної овуляції» ушкоджується епітелій яєчників із подальшою регенерацією та можливими генетичними помилками і малігнізацією. За гіпотезою «надлишкової секреції гонадотропінів» це призводить до посилення епітеліальної проліферації і, можливо, пухлинної трансформації. «Генетична» теорія пояснює існування сімейних форм раку яєчників. Значна роль належить вірусно-бактеріальній інфекції та запальним захворюванням органів малого таза у виникненні змін структур яєчників. Сучасні погляди на патогенез новоутворень яєчників засвідчують тісний взаємозв'язок між їх виникненням і станом імунної системи. Пухлинні процеси виникають у зв'язку з імунodefіцитом, провокуючи його поглиблення. Важливу роль відіграє також порушення рівноваги між процесами проліферації і апоптозу. Сьогодні здійснюється багато досліджень, присвячених вивченню чинників росту й активності цитокінів, а також у галузі морфологічної і молекулярної цитогенетики.

Висновки. Новоутворення яєчників можна розглядати як системні захворювання, які виникають на генетично-молекулярному рівні з участю різноманітних ендегенних і екзогенних чинників, провідне значення серед яких мають запальні процеси, ендокринні, імунні та обмінно-метаболічні порушення, особливо за наявності генетичного поліморфізму.

Ключові слова: пухлини яєчників, етіологія, патогенез, гістогенез.



Ю. Г. Горб, В. І. Строна, І. Р. Комір

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

Функціональний стан міокарда у хворих на ішемічну хворобу серця, цукровий діабет 2-го типу та серцеву недостатність

Вступ. Цукровий діабет (ЦД) 2-го типу – одна з провідних медико-соціальних проблем сучасного суспільства, що зумовлено високою захворюваністю і його поширеністю, частим виникненням хронічних мікро- і макросудинних ускладнень [10, 20, 27]. У світі кількість хворих на ЦД 2-го типу неухильно зростає. За твердженням Міжнародної діабетичної федерації, кількість хворих на ЦД 2-го типу у світі серед дорослого населення становить майже 382 млн, а до 2035 р. досягне 592 млн [28, 37]. Кількість хворих на ЦД 2-го типу в Україні становить близько 2,0–2,5 млн.

Більш ніж у половини хворих на ЦД 2-го типу трапляються ураження серцево-судинної системи, поширеність яких досягає 90,0–100,0% [21, 43]. Ішемічна хвороба серця (ІХС) й артеріальна гіпертензія (АГ) вважаються серед них головними, і їх виникнення суттєво впливає на прогноз життя хворих на ЦД 2-го типу [1, 5, 38]. Такі хворі формують групу особливо високого серцево-судинного ризику, оскільки у 75,0 % випадків причиною смерті серед хворих на ЦД 2-го типу є саме серцево-судинні хвороби [26, 39, 52]. Як свідчать матеріали Фремінгемського дослідження, навіть після коригування інформації за віком, курінням, показниками артеріального тиску та вмістом загального холестеролу у крові, наявність ЦД 2-го типу підвищувала ризик виникнення ІХС у чоловіків на 66,0 %, у жінок – на 20,3 % [37, 39]. У Whitehall Study констатовано зростання ризику не тільки за наявності маніфестного діабету, але й у разі субклінічного порушення толерантності до глюкози. Дослідження MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial), що включало велику групу чоловіків ($n = 5163$) середнього віку, дало докладнішу інформацію про взаємодію між діабетом та іншими ризик-чинниками у визначенні коронарного ризику.

З'ясовано, що ЦД 2-го типу не залежить від вмісту загального холестеролу, куріння і артеріального тиску як чинник ризику [35, 42, 49].

Переддіабет також є підвищеним ризиком виникнення серцево-судинних ускладнень. Як показала низка досліджень, у дебюті ЦД 2-го типу близько 50,0 % хворих уже мають макро- і мікросудинні ускладнення [36, 47]. Можливо, це є наслідком того, що метаболічні порушення, які виникають ще до появи перших клінічних проявів ЦД, здатні призводити до ураження «органів-мішеней» і підвищувати ризик серцево-судинних ускладнень [17, 30]. Ураження вінцевих, церебральних і периферійних судин являють собою основу макросудинних ускладнень ЦД 2-го типу та значною мірою визначають прогноз хвороби.

Багато десятиліть критерії діагностики ЦД 2-го типу змінювалися відповідно до нового розуміння його патогенезу і механізмів виникнення його ускладнень. Аналіз літературних джерел свідчить про те, що, незважаючи на безсумнівні успіхи вивчення уражень серця у хворих на ЦД 2-го типу, недостатньо з'ясовано патогенетичні механізми формування і наростання тяжкості серцево-судинних хвороб, які незмінно супроводжують перебіг ЦД 2-го типу.

Проблема зниження смертності від серцево-судинних хвороб у хворих на ЦД 2-го типу залишається предметом особливої уваги сучасної медицини й усього суспільства. Тому актуальними є як подальше дослідження структурно-функціонального стану серця і судин, так і рання діагностика ураження міокарда у хворих на ЦД 2-го типу, що може дати можливість оцінити ризик серцево-судинних ускладнень і своєчасно застосувати профілактичні заходи щодо них. Проблема ефективного лікування серцево-судинних хвороб, асоційованих із ЦД 2-го типу, неухильно вимагає з'ясування особливостей їх патогенезу, взаємозалежності порушень вуглеводного та ліпідного обміну, нейрогуморальних, імунологічних, морфологічних і гемодинамічних зрушень.

Мега дослідження. Зробити огляд наукової літератури, присвяченої функціональному стану міокарда

у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС), цукровий діабет 2-го типу та серцеву недостатність.

Матеріали й методи дослідження. Використано контент-аналіз, метод системного та порівняльного аналізу, бібліосемантичний метод вивчення актуальних наукових досліджень за темою функціонального стану міокарда у хворих на ЦД 2-го типу. Пошук джерел здійснено в наукометричних медичних базах інформації PubMedNCBI, Medline, ResearchGate за ключовими словами: ішемічна хвороба серця, ЦД 2-го типу, серцева недостатність, коморбідність, функціональний стан міокарда, ремоделювання серця і судин. Проаналізовано 153 джерела англійською та українською мовами. Відібрано джерела, в яких висвітлено клінічні й патогенетичні особливості функціонального стану міокарда у хворих на ЦД 2-го типу.

Результати дослідження та їх обговорення. Патогенез міокардіальних порушень у хворих на ЦД 2-го типу включає три основні механізми: ушкодження кардіоміоцитів, мікроциркуляторні й нейровегетативні порушення [13, 41, 50]. Перший механізм асоційований із порушенням метаболізму кардіоміоцитів, що доведено морфологічними дослідженнями. Виявлено ультраструктурні ознаки порушення всіх видів обміну речовин у кардіоміоцитах, і насамперед зниження ефективності енергетичних, пластичних процесів та зміни іонного метаболізму. Ці порушення створюють основу зниження скоротливої функції міокарда. Другий механізм ґрунтується на ушкодженні дрібних артерій міокарда, як одного з проявів генералізованої мікроангіопатії, що характерно для ЦД 2-го типу. Третій механізм включає ураження вегетативної нервової системи і, як наслідок, формування нейровегетодистрофії. Клінічно ушкодження міокарда виявляються серцевою недостатністю із наростанням тяжкості, а також різними порушеннями серцевого ритму [8, 21, 24].

У хворих на ЦД 2-го типу в міокарді виникають дистрофічні зміни, в патогенезі яких мають значення первинне порушення метаболізму кардіоміоцитів, мікроангіопатія, нейропатія, а також зниження податливості міокарда лівого шлуночка, спричинене виникненням інтерстиціального фіброзу і порушенням внутрішньоклітинного транспортування іонів кальцію. Пригнічення кальцієвої помпи саркоплазматичного ретикулулу провокує перевантаження кардіоміоцитів Ca^{2+} , а надмірне нагромадження його в міоплазмі призводить до незворотного руйнування клітинних мембран. Як наслідок, відбувається зниження скоротливої функції міокарда, виникає ризик аритмій [14, 32, 41]. У хворих із діабетною кардіоміопатією створюються всі умови для виникнення порушень ритму серця та провідності, а їх кількість і тяжкість залежать від ступеня тяжкості ЦД 2-го типу. Існує також пряма залежність між вираженістю патологічних змін у міокарді та зниженням варіабельності серцевого ритму, що є несприятливим чинником виникнення аритмій, у тому числі загрозливих для життя [7, 50, 54].

Для діабетного серця характерний фіброз міокарда, який може бути спричинений порушенням внутрішньоклітинного метаболізму оксиду азоту (NO) і кальцію, а також проліферативними процесами, зумовленими дією інсуліну та інсуліноподібного чинника росту. Специфічним морфологічним проявом діабетної кардіоміопатії є гібернація кардіоміоцитів, яка виникає на ранніх стадіях хвороби і за відсутності ультраструктурних змін, характерних для ІХС та АГ [14, 29]. Гібернація кардіоміоцитів виникає за наявності діабетної мікроангіопатії та гіперперфузії кардіоміоцитів і ушкодження мітохондрій, відповідальних за енергетичне забезпечення, а отже, і за скоротливість кардіоміоцитів. За цих умов вони переходять у стан гібернації, класичним проявом якої є нагромадження гранул глікогену в саркоплазмі клітин, поступове руйнування органел кардіоміоцитів (мітохондрій, ендоплазматичної сітки, комплексу К. Гольджі) і спеціалізованих структур – міофібрил. У кінцевому підсумку саркоплазма кардіоміоцитів майже повністю заміщується гранулами глікогену, серед якого містяться лише залишки міофібрил і мітохондрій. У ядрах з'являється гетерохроматин, як маркер апоптозу кардіоміоцитів, і вони зазнають каріореєкису [14, 32, 41].

Помірно гібернований міокард зберігає здатність до скорочення, але за цих умов погіршується його релаксація, що ехокардіографічно виявляється підвищенням діастолічної жорсткості міокарда, типової для неускладнених випадків ЦД 2-го типу [14, 32]. Гіберновані кардіоміоцити гинуть шляхом апоптозу або вторинного некрозу. За таких умов діастолічний тип серцевої недостатності трансформується у систолічну дисфункцію лівого шлуночка. Такі чинники ризику, як АГ і дисліпідемія, прискорюють виникнення і наростання тяжкості діабетної кардіоміопатії, приєднання ІХС також ускладнює її перебіг [25, 33]. Декомпенсація ЦД 2-го типу, наявність коморбідних ІХС та АГ є найчастішими тригерами виникнення діабетної кардіоміопатії.

Ступінь ураження міокарда у хворих на ЦД 2-го типу визначається не тільки вираженістю атеросклерозних змін у вінцевих артеріях, але й специфічними змінами, характерними для ускладнень ЦД 2-го типу, зокрема мікроангіопатією. За цих умов порушується мікроциркуляція, виникають морфологічні та функціональні зміни в міокарді [24, 51]. Це свідчить про те, що ЦД 2-го типу незалежно від наявності ІХС та АГ є причиною кардіоміопатії, яка призводить до порушень функції лівого шлуночка та виникнення ХСН [5, 10]. Згідно з результатами епідеміологічних досліджень, ЦД 2-го типу є значущим незалежним чинником ризику виникнення ХСН. Водночас серед хворих на ХСН поширеність ЦД значно більша, ніж у загальній популяції – від 20,0 до 35,0 % [28, 37, 45].

Розглядаючи патологічну фізіологію ЦД з коморбідною ХСН, зазначимо, що вони мають багато спільного. Інсулінорезистентність, системне запалення, оксидативний стрес, ендотеліальна дисфункція, активація ренін-ангіотензинової та симпатно-адреналової систем,

дисфункція мітохондрій, фіброзоутворення в міокарді, апоптоз кардіоміоцитів, периферійна міопатія, діастолічна дисфункція лівого шлуночка властиві певною мірою як ЦД 2-го типу, так і ХСН [23, 29, 34, 47]. У разі їх поєднання зазначені патологічні процеси поглиблюються, погіршуючи загальний прогноз. За комбінації ІХС і ЦД 2-го типу спостерігаються більш виражені ознаки ремоделювання лівого шлуночка, послаблення його поперечної скоротливості з незміненою глобальною скоротливістю, а також гірші показники діастолічної функції та переднавантаження лівого шлуночка, що свідчить про більш глибоке загальне порушення міокардіальної функції [40, 52].

Дослідження морфофункціонального стану серця показало, що гіперінсулінемія та зростання інсулінорезистентності насамперед асоціюються з виникненням гіпертрофії міокарда. Так, між концентрацією інсуліну, значеннями НОМА-індексу та масою міокарда лівого шлуночка виявлено пряму залежність [9]. Важливим вважається той факт, що з гіперінсулінемією асоціюється виникнення гіпертрофії міокарда саме за концентричним типом. Зі збільшенням вмісту інсуліну в крові також збільшуються розміри лівого передсердя. Таким чином, зростання концентрації у крові інсуліну та НОМА-індексу як маркера інсулінорезистентності асоціюється з виникненням концентричної гіпертрофії міокарда лівого шлуночка. Зі збільшенням вмісту у крові інсуліну та зниженням толерантності тканин до глюкози збільшуються розміри лівого передсердя як маркера вираженості діастолічної дисфункції лівого шлуночка [24, 33].

Гендерний аналіз показав вірогідне збільшення розмірів лівого шлуночка та лівого передсердя із більш вираженим послабленням систолічної функції міокарда у чоловіків, хворих на ЦД 2-го типу, ожиріння і постінфарктний кардіосклероз, порівняно з жінками, незалежно від віку. У всіх хворих виявляли порушення геометричної адаптації серця, із них концентричний тип ремоделювання лівого шлуночка був переважно у жінок, у чоловіків частіше спостерігалось ексцентричне ремоделювання лівого шлуночка [15]. Постінфарктне ремоделювання лівого шлуночка визначає ступінь тяжкості серцевої недостатності й тактику лікування таких хворих [22].

Аналіз літературних джерел свідчить про взаємозв'язок між епікардіальним ожирінням, яке визначалося ехокардіографічною оцінкою товщини епікардіального жиру, з параметрами, що характеризують структурно-функціональне ремоделювання серця. У хворих із епікардіальним ожирінням зростали індексовані показники маси міокарда лівого шлуночка і об'єму лівого передсердя, спостерігалися вища частота гіпертрофії і діастолічної дисфункції лівого шлуночка, що, вочевидь, лежить в основі виникнення ХСН, а також різноманітних порушень серцевого ритму. На думку авторів, діагностика епікардіального ожиріння є засобом, що здатний забезпечити краще прогнозування кардіометаболічного ризику у хворих на ЦД 2-го типу та ожиріння [8].

За умов компенсаторної гіперфункції і гіпертрофії міокарда відбувається послідовна мобілізація енергетичних і структурних резервів міокардіальних клітин із наступним зношуванням міокарда та порушенням його функцій. Незважаючи на відсутність дилатації лівого шлуночка і наявності нормальної фракції викиду, у хворих із діабетною кардіоміопатією суттєво знижується толерантність до фізичного навантаження, виникають застійні явища в легенях, підвищується вірогідність виникнення серцевої недостатності [3, 34, 53].

Найбільш ранньою ознакою ураження міокарда у хворих на ЦД 2-го типу є поява діастолічної дисфункції лівого шлуночка з подальшою дилатацією його порожнини і виникненням серцевої недостатності та порушень ритму серця, тяжкість яких може наростати [2, 40, 46]. Патогенез збільшення жорсткості міокарда асоційований, вірогідно, з порушенням транспортування кальцію, електромеханічним дисбалансом, що супроводжується асинхронністю розслаблення і механічними чинниками. Важливе значення також надається внутрішньокардіальному чиннику – дезорганізації м'язових волокон гіпертрофованого міокарда [17, 41].

Таким чином, з морфологічної точки зору за наявності ЦД 2-го типу виникають дифузне ураження міокарда лівого шлуночка, його гіпертрофія та порушення скоротливої функції [13, 21]. Ступінь вираженості гіпертрофії міокарда корелює з кількістю і тяжкістю хронічних ускладнень ЦД 2-го типу. Серед метаболічних розладів у кардіоміоцитах у хворих на ЦД 2-го типу основну роль відіграють порушення енергетичного обміну. Зміни в енергетичній системі є, вочевидь, первинними та запускають патогенез міокардіальної дисфункції. Компенсаторна гіпертрофія міокарда у хворих на ЦД 2-го типу є важливим чинником забезпечення підвищеного хвилинного об'єму. Гіперфункція міокарда спричинює виражене зростання споживання кисню, ресинтезу аденозинтрифосфатної кислоти й не менш виражену активацію синтезу нуклеїнових кислот і білків. Безперервна гіперфункція міокарда у хворих на ЦД 2-го типу провокує послідовну мобілізацію енергетичних і структурних резервів міокардіальних клітин із подальшим раннім зношенням міокарда та порушенням його функцій, що призводить до виникнення і наростання тяжкості ХСН [14, 29, 45].

Отже, діабетну кардіоміопатію слід розглядати як специфічне ускладнення тривалого ЦД 2-го типу, в основі якого лежать метаболічні чинники, порушення нервової регуляції (вегетативна нейропатія) і мікроангіопатія [19, 32]. За наявності ЦД 2-го типу частота ХСН удвічі–утричі перевищує аналогічну в осіб без діабету, комбінація цих хвороб суттєво погіршує перебіг кожної з них.

Важливе медико-соціальне значення ЦД 2-го типу зумовлене не тільки поширеністю цієї хвороби, але й частим виникненням ускладнень, спричинених ушкодженням ендотелію мікроциркуляторного русла судин, в основі якого лежать гіперглікемія та інтенсифікація пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ).

ПОЛ і оксидативний стрес, поряд із гіперглікемією, формують основу патогенезу ЦД 2-го типу [4, 18, 55]. Оксидативний стрес відіграє важливу роль у порушенні ендотеліальної регуляції коронарного кровоплину, а також у виникненні периваскулярного фіброзу, у змінах у автономних нервових волокнах і скоротливій системі міокарда. Гіперглікемія у результаті активації низки біохімічних процесів призводить до посиленого нагромадження вільних радикалів, унаслідок чого порушується функція ендотелію і прискорюється атеросклероз [10, 21, 30].

Ендотеліальна дисфункція виявляється на ранніх стадіях ЦД 2-го типу й характеризується порушенням ендотеліальної релаксації судин, основною причиною якого є зниження концентрації NO. Саме NO-продукувальна функція ендотелію найбільш уразлива. Метаболічні та гемодинамічні порушення, які виникають у хворих на ЦД 2-го типу, пригнічують синтез молекули NO і прискорюють її розпад [19, 31]. Вплив гіперінсулінемії та інсулінорезистентності на виникнення і перебіг атеросклерозу значною мірою асоційований із дією на процеси згортання крові. Порушення в системі гемостазу, гіперкоагуляція провокують внутрішньовінцевий тромбоз, зростання агрегації тромбоцитів, зниження фібринолітичної активності, посилення синтезу й активності інгібітора активатора тканинного плазміногену 1. Порушення динамічної рівноваги між тромбоксаном і простагліцином спричинює вазоконстрикторний ефект, формування тромбоцитарних агрегатів, що погіршує коронарний кровоплин і ускладнює перебіг ІХС [19, 25, 36].

Отже, ЦД 2-го типу істотно пришвидшує атеросклероз і є одним із головних чинників серцево-судинних катастроф [1, 6, 38]. Атеросклерозні зміни в судинах у хворих на ЦД 2-го типу виникають на 8–10 років раніше, ніж у загальній популяції, що супроводжується прискореним виникненням ІХС внаслідок діабетної дисліпідемії, гіперінсулінемії, гіперглікемії, активації системного запалення і системного оксидативного стресу [4, 33].

Відомо, що головна роль у ремоделюванні периферійних судин належить атеросклерозу, до виникнення й наростання тяжкості якого у хворих на ЦД 2-го типу призводить порушення кальцієвого гомеостазу. Концентрація кальцію в цитоплазмі є одним із чинників, що визначають скоротливі властивості гладеньком'язових клітин судин. За надлишку Ca^{2+} усередині клітини посилюється опір судин, порушується здатність еритроцитів до деформації під час проходження крізь капіляри, що впливає на в'язкість крові. У хворих на ЦД 2-го типу також виявляється порушення обміну кальцію у тромбоцитах, яке може зумовити їх підвищену здатність до агрегації [6, 7, 49]. Атеросклерозні бляшки за наявності ЦД 2-го типу характеризуються посиленою кальцифікацією, утворенням некрозних ядер, наявністю рецепторів до кінцевих продуктів глікування [25, 36].

У хворих на ЦД 2-го типу ІХС може розглядатись як макроангіопатія вінцевих судин, яка переважно є наслідком атеросклерозу, що виникає раніше і тяжкість

якого наростає швидше, ніж у загальній популяції [33, 49]. Вінцевий атеросклероз у хворих на ЦД 2-го типу характеризується множинністю стенозів у проксимальній і дистальній частинах однієї і тієї ж артерії, переважанням дрібних, гемодинамічно незначущих стенозів. Багатосудинне ураження вінцевих артерій підтверджено численними дослідженнями, а також ретроспективним аналізом коронарограм хворих на ЦД 2-го типу, яким була проведена перкутанна ангіопластика. За цих умов колатеральний кровоплин ангіографічно діагностується лише у 10,3 % хворих на ЦД 2-го типу порівняно з 41,5 % у осіб, що не мають діабету. Це може бути зумовлене наявністю специфічної мікроангіопатії, ушкодженням ендотелію і нездатністю виділення останнім вазодилататорних чинників, а також відсутністю достатнього градієнта перфузійного тиску внаслідок превалювання дрібних звужень вінцевих артерій [12, 44, 50]. Відсутність адекватного колатерального кровоплину разом із атеросклерозом вінцевих судин, тяжкість якого наростає, може бути причиною несприятливого прогнозу хвороби і гіршого виживання з частим виникненням серцевої недостатності після інфаркту міокарда у хворих на ЦД 2-го типу [22, 38].

У хворих на ІХС із коморбідним ЦД 2-го типу, достовірно частіше, ніж у пацієнтів без діабету, фіксують багатосудинне дифузне ураження вінцевого русла, а також більшу кількість атеросклерозних бляшок, уражених сегментів вінцевих артерій та гемодинамічно значущих стенозів вінцевих артерій на одну людину [12].

Один із найбільш інформативних критеріїв ранньої діагностики атеросклерозу – товщина комплексу інтима–медіа (КІМ) загальних сонних артерій, тобто товщина двох згаданих оболонок артерій, що відображає загальний перебіг атеросклерозного процесу та чітко корелює із захворюваністю і смертністю: за збільшення товщини КІМ на кожних 0,1 мм (нормальні значення 0,6–0,9 мм) ризик гострого інфаркту міокарда зростає на 11,0%, тому товщина КІМ щораз частіше застосовується для контролю ефективності антиатеросклерозного лікування і засобів, що сповільнюють судинне ремоделювання [7]. Дослідження параметрів кровоплину в екстракраніальних судинах показало, що у групі хворих на ІХС із коморбідним ЦД 2-го типу достовірно вищі середня систолічна та діастолічна швидкість кровоплину в загальних каротидних артеріях і індекс резистентності загальних каротидних артерій за достовірно більшої товщини КІМ. Збільшення товщини КІМ та індексу резистентності екстракраніальних судин – показника підвищення жорсткості судинної стінки, як маркерів загального атеросклерозного процесу у хворих на ІХС із коморбідним ЦД 2-го типу, свідчить про підвищений ризик гострих кардіоваскулярних подій [39, 49].

Отже, наявність ЦД 2-го типу у хворих на ІХС є важливим чинником ризику гострих вінцевих подій, що підтверджується погіршенням міокардіальної функції лівого шлуночка, стану внутрішньосерцевої

гемодинаміки, прискореним виникненням атеросклерозних змін у вінцевих і екстракраніальних судинах [36, 39].

До специфічних чинників формування кардіоваскулярних уражень у хворих на ЦД 2-го типу належить спричинена діабетною автономною нейропатією денервація серця і судин, здатна до наростання тяжкості [11, 37]. Її проявами можуть бути тахікардія спокою, аритмії, ортостатична гіпотензія, безбольова ішемія та інфаркт міокарда, артеріальна гіпертензія, гіперчутливість судин до катехоламінів, зниження толерантності до фізичного навантаження, зміни на електрокардіограмі, раптова смерть [38, 42].

Навіть доклінічна стадія кардіоваскулярної діабетної автономної нейропатії погіршує прогноз життя і збільшує ризик раптової смерті. Ураження аферентних вісцеральних нервів, що відходять від серцевого м'яза, призводить до того, що ішемія/інфаркт міокарда у хворих на ЦД 2-го типу можуть перебігати без болю. У хворих на ЦД 2-го типу кожен третій інфаркт міокарда перебігає без болю. Відсутність характерного больового синдрому може бути причиною невчасного розпізнавання ішемії та інфаркту міокарда, що затримує призначення необхідного лікування. Втрата больової чутливості позбавляє лімітувального чинника під час навантаження, що відповідно підвищує ризик виникнення інфаркту міокарда. Саме безбольовий інфаркт міокарда є однією із причин раптової смерті хворих на ЦД 2-го типу [7, 54].

Висновки. У хворих на ішемічну хворобу серця одним із найчастіших коморбідних уражень є цукровий діабет 2-го типу, який значною мірою визначає тяжкість перебігу основної хвороби та прогноз життя цих хворих, а 65,0–75,0 % хворих на цукровий діабет 2-го типу помирають унаслідок ураження серцево-судинної системи, тому проблема зниження смертності від них залишається предметом особливої уваги сучасної клінічної медицини.

Наявність цукрового діабету 2-го типу у хворих на ішемічну хворобу серця прискорює ремоделювання лівого шлуночка та поглиблює міокардіальну дисфункцію, що також є одним із пояснень більш високого ризику кардіальних подій у разі поєднання цих хвороб [5, 36, 38].

Головною метою обстеження хворих на ішемічну хворобу серця з коморбідним цукровим діабетом 2-го типу є об'єктивізація оцінки структурно-функціонального стану міокарда та периферійного судинного русла, що дає можливість з'ясувати ризик серцево-судинних ускладнень, визначити їх діагностичні критерії й обрати оптимальну тактику курації хворих. «Тривалість життя написана на стінках кровоносних судин», тому окрім дотримання цільових показників умісту глюкози в крові для профілактики серцево-судинних хвороб та їх ускладнень, які дуже часто крокують поряд із цукровим діабетом 2-го типу, не менш важливими є показники артеріального тиску і ліпідограми [16, 51]. Лікування хворих цієї категорії має передбачати як корекцію метаболічних порушень, так і вплив на чинники ризику виникнення серцево-судинних уражень [44, 48]. Активне лікування супутньої ішемічної хвороби серця й артеріальної гіпертензії разом із корекцією чинників ризику, дасть змогу значно знизити частоту мікро- і макросудинних ускладнень цукрового діабету 2-го типу, а також серцево-судинну смертність у цих хворих.

Оптимізація лікування хворих на цукровий діабет 2-го типу та його ускладнень, насамперед уражень серцево-судинної системи, безумовно, поліпшить якість і тривалість їхнього життя. З метою оптимізації діагностики та лікування хворих на ішемічну хворобу серця з коморбідним цукровим діабетом 2-го типу вважаємо за доцільне дослідити вплив структурно-функціонального стану міокарда та периферійного судинного русла на виникнення і перебіг уражень серцево-судинної системи як ускладнення цукрового діабету 2-го типу.

Список літератури

1. Арутюнов ГЛ. Сахарный диабет и атеросклероз: какова оптимальная стратегия сдерживания атеросклеротического процесса? Сердце. 2004;3(1):36–38 (Arutyunov GL. Diabetes mellitus and atherosclerosis: what is the optimal strategy for containing the atherosclerotic process? Heart. 2004;3(1):36-38).
2. Бабий ЛН, Строганова НП, Хоменко ЮО. Диастолическая дисфункция левого желудочка сердца и её роль в развитии сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца. Український кардіологічний журнал. 2017;3:20–26 (Babiy LN, Stroganova NP, Khomenko YuO. Diastolic dysfunction of the left ventricle of the heart and its role in the development of heart failure in patients with coronary artery disease. Ukrainian Cardiology Journal. 2017;3:20-26).
3. Баздырев ЕД, Байракова ЮВ, Поликутина ОМ, Безденежных НА, Слепынина ЮС, Барбараш ОЛ. Взаимосвязь респираторной функции легких и структурно-функционального состояния миокарда у пациентов сахарным диабетом 2-го типа и ишемической болезнью сердца. Кардиология. 2015;1:4–8 (Bazdyrev ED, Bayrakova YuV, Polikutina OM, Bezdenezhnyh NA, Slepina YuS, Barbarash OL. The relationship of respiratory function of the lungs and the structural and functional state of the myocardium in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease. Cardiology. 2015;1:4-8).
4. Горюшкина ОА, Васильева ЕМ. Антиоксидантная терапия в коррекции оксидативного стресса у больных ишемической болезнью сердца с сахарным диабетом 2-го типа. Вестник новых медицинских технологий. 2013;20(2):156 (Goryushkina OA, Vasilyeva EM. Antioxidant therapy in the correction of oxidative stress in patients with coronary artery disease and type 2 diabetes. Bulletin of New Medical Technologies. 2013;20(2):156).
5. Гуревич МА. Особенности патогенеза и лечения ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности и артериальной гипертонии у больных сахарным диабетом. Клиническая медицина. 2005;1:4–9 (Gurevych MA.

- Features of the pathogenesis and treatment of coronary artery disease, heart failure and arterial hypertension in patients with diabetes mellitus. *Clinical Medicine*. 2005;1:4-9).
6. Демидова ТЮ. Атеросклероз и сахарный диабет типа 2: механизмы и управление. *CardioСоматика*. 2011;2:22–30 (Demidova TYu. Atherosclerosis and type 2 diabetes mellitus: mechanisms and management. *CardioSomatica*. 2011;2:22-30).
 7. Долженко ММ, Перепельченко НА, Базилевич АЯ. Ішемічна хвороба серця на тлі цукрового діабету 2 типу: своєрідність перебігу та обґрунтування терапії. Київ; 2010. 82 с. (Dolzhenko MM, Perepelchenko NA, Bazilevych AA. Coronary artery disease in case of type 2 diabetes mellitus: peculiarities of the course and therapy justification. Kyiv; 2010. 82 p.).
 8. Дружилов МА, Бетелева ЮЕ, Дружилова ОЮ, Андреева ЕС, Кузнецова ТЮ. Роль эпикардимального ожирения в развитии структурно-функционального ремоделирования сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2017;144(4):35–39 (Druzhilov MA, Beteleva YuE, Druzhilova OYu, Andreeva ES, Kuznetsova TYu. The role of epicardial obesity in the development of structural and functional remodeling of the heart. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;144(4):35-39). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2017-4-35-39>
 9. Єна ЛМ, Ярош ВО, Артеменко ВО, Христофорова ГМ. Гормональний гомеостаз та його взаємозв'язок із морфофункціональним станом серцево-судинної системи у хворих на хронічну серцеву недостатність зі збереженою фракцією викиду. *Серцева недостатність та коморбідні стани*. 2017;3:42–46 (Yena LM, Yarosh VO, Artemenko VO, Khristoforova GM. Hormonal homeostasis and its relationship with the morphofunctional state of the cardiovascular system in patients with chronic heart failure with preserved ejection fraction. *Heart Failure and Comorbid Conditions*. 2017;3:42-46).
 10. Ефимов АС, Скробонская НА. Клиническая диабетология. Київ: Здоров'я; 1998. 320 с. (Efimov AS, Skrobonskaya NA. *Clinical Diabetology*. Kyiv: Health; 1998. 320 p.).
 11. Ефимов А, Скробонская НА, Зуева Н. Диабетическая невропатия. *Ліки України*. 2005;3:21–25 (Efimov A, Skrobonskaya NA, Zueva N. Diabetic neuropathy. *Faces of Ukraine*. 2005;3:21-25).
 12. Журавльова ЛВ, Лопіна НА, Кузнецов ІВ, Коноз ВП, Бондаренко ДО. Порухення ліпідного обміну в пацієнтів з ішемічною хворобою серця залежно від наявності цукрового діабету 2 типу й характеру ураження коронарних артерій. *Серце і судини*. 2016;2:63–71 (Zhuravlova LV, Lopina NA, Kuznetsov IV, Konoz VP, Bondarenko DO. Disorders of lipid metabolism in patients with coronary artery disease depending on the presence of type 2 diabetes mellitus and the nature of coronary artery disease. *Heart and Blood Vessels*. 2016;2:63-71).
 13. Зелінський БА. Функціональний стан серцево-судинної системи при цукровому діабеті. Київ; 2004. 225 с. (Zelinsky BA. Functional state of the cardiovascular system in diabetes mellitus. Kyiv; 2004. 225 p.).
 14. Кияк ЮГ, Кияк ГЮ, Барнетт ОЮ. Специфічність діабетичної кардіоміопатії за наявності коморбідних серцево-судинних захворювань: клініко-ультраструктурні дослідження. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2016;5(77):33–38 (Kuyak YuG, Kuyak GYu, Barnett OYu. The specificity of diabetic cardiomyopathy in the presence of comorbid cardiovascular diseases: clinical and ultrastructural studies. *International Journal of Endocrinology*. 2016;5(77):33-38). <https://doi.org/10.22141/2224-0721.5.77.2016.78751>
 15. Кравчун ПП. Гендерні та вікові особливості ремоделювання серця у хворих із постінфарктним кардіосклерозом, цукровим діабетом 2-го типу та ожирінням. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2015;2(66):20–24 (Kravchun PP. Gender and age-specific features of cardiac remodeling in patients with post-infarction cardiosclerosis, type 2 diabetes mellitus, and obesity. *International Journal of Endocrinology*. 2015;2(66):20-24). <https://doi.org/10.22141/2224-0721.2.66.2015.75431>
 16. Мартишин ОО. Метаболічні, ендокринні та серцево-судинні захворювання: міждисциплінарний підхід до діагностики та лікування. *Український медичний часопис*. 2017;11/12(122):1–4 (Martyshyn OO. Metabolic, endocrine, and cardiovascular diseases: an interdisciplinary approach to the diagnosis and treatment. *Ukrainian Medical Journal*. 2017;11/12(122):1-4).
 17. Михальчишин ГП, Зілов АВ. Современные стратегии ведения пациентов с СД 2 типа: в центре внимания – профилактика сердечно-сосудистых осложнений. *Здоров'я України*. 2008;21–24:48–49 (Mikhalchishin GP, Zilov AB. Modern strategies for managing patients with type 2 diabetes mellitus: the focus is on the prevention of cardiovascular complications. *Health of Ukraine*. 2008;21-24:48-49).
 18. Мокрий ВЯ, Зяблицев СВ, Борис РМ. Порухення системи перекисного окислення ліпідів при цукровому діабеті 2-го типу (огляд літератури). *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2015;7(71):41–44 (Mokryu VYa, Zyablitsev SV, Boris RM. Disorders of lipid peroxidation in type 2 diabetes mellitus (literature review). *International Journal of Endocrinology*. 2015;7(71):41-44). <https://doi.org/10.22141/2224-0721.7.71.2015.72595>
 19. Обрезан АГ, Бицадзе РМ. Структура сердечно-сосудистых заболеваний у больных сахарным диабетом 2-го типа, диабетическая кардиомиопатия как особое состояние миокарда. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2010;4(28):18–22 (Obrezan AG, Bitsadze RM. The structure of cardiovascular diseases in patients with type 2 diabetes mellitus, diabetic cardiomyopathy as a special condition of the myocardium. *International Endocrinology Journal*. 2010;4(28):18-22).
 20. Рекомендации по диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям. EASD/ESC. *Российский кардиологический журнал*. 2014;107:7–61 (Recommendations for diabetes, prediabetes and cardiovascular diseases. EASD/ESC. *Russian Journal of Cardiology*. 2014;107:7-61).
 21. Рыбченко ЮБ, Соколова ЛК. Поражение сердца при сахарном диабете: факторы риска и механизмы развития. *Український медичний часопис*. 2004;4(42):92–99 (Rybchenko YuB, Sokolova LC. Damage to the heart in case of diabetes mellitus: risk factors and development mechanisms. *Ukrainian Medical Bulletin*. 2004;4(42):92-99).
 22. Савченко ІП. Оптимізація діагностики і лікування хворих на ускладнений інфаркт міокарда із цукровим діабетом 2-го типу. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2015;3(67):161–165 (Savchenko IP. Optimization of diagnosis and treatment of patients with complicated myocardial infarction with type 2 diabetes mellitus. *International Journal of Endocrinology*. 2015;3(67):161-165). <https://doi.org/10.22141/2224-0721.3.67.2015.75289>

23. Серик С.А. Инсулинорезистентность и свободные жирные кислоты при сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца с сахарным диабетом 2 типа. Український терапевтичний журнал. 2010;3(27):51–54 (Serik SA. Insulin resistance and free fatty acids in case of heart failure in patients with coronary artery disease with type 2 diabetes mellitus. Ukrainian Therapeutic Journal. 2010;3(27):51-54).
24. Соколов ЕИ. Диабетическое сердце. Москва: Медицина; 2002. 416 с. (Sokolov EI. Diabetic heart. Moscow: Medicine; 2002. 416 p.).
25. Соколова ЛК, Пушкарёв ВМ, Ковзун ЕИ, Пушкарёв ВВ, Тронько НД. Сахарный диабет и атеросклероз: эпигенетические механизмы патогенеза. Обзор литературы. Український кардіологічний журнал. 2017;6:104–117 (Sokolova LC, Pushkaryov VM, Kovzun EI, Pushkaryov VV, Tronko ND. Diabetes mellitus and atherosclerosis: epigenetic mechanisms of pathogenesis. Literature review. Ukrainian Cardiology Journal. 2017;6:104-117).
26. Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги: цукровий діабет 2 типу: наказ МОЗ України № 1118 від 21.12.2012. 115 с. (Unified clinical protocol for primary and secondary (specialized) medical care: type 2 diabetes: Order of Ministry of Health of Ukraine N 1118 dated Dec 21, 2012. 115 p.).
27. American Diabetes Association: Clinical practice recommendations 2006. Diabetes Care. 2006;29(1 suppl):1-85.
28. American Diabetes Association's Standards of Medical Care in Diabetes 2018. Diabetes Care. 2018;41(1 suppl):1-159. <https://doi.org/10.2337/dc18-S015>
29. Arora AR. Insulin resistance and heart failure: molecular mechanisms. Heart Fail Clin. 2012;8(4):3133-3140. <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2012.06.005>
30. Balkau B, Eschwege E. Insulin resistance: an independent risk factor for cardiovascular disease? Diabetes Obesity Metab. 1999;1(1s):23-31. <https://doi.org/10.1046/j.1463-1326.1999.0010s1023.x>
31. Biegelsen ES, Loscalzo J. Endothelial function and atherosclerosis. Coron Artery Dis. 1999;10(4):241-256. <https://doi.org/10.1097/00019501-199906000-00006>
32. Bugger H, Dale E. Molecular mechanisms of diabetic cardiomyopathy. Diabetologia. 2014;57(4):660-671. <https://doi.org/10.1007/s00125-014-3171-6>
33. Després JP. Abdominal obesity: the most prevalent cause of the metabolic syndrome and related cardiometabolic risk. Eur Heart J. 2006;8(B suppl):4-12. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/sul002>
34. Engstrom G, Hedblad B, Nilsson P, Wollmer P, Berglund G, Janzon L. Lung function insulin resistance and incidence of cardiovascular disease: a longitudinal cohort study. J Inter Med. 2003;253:574-581. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2796.2003.01138.x>
35. Feskens EJ, Kromhout D. Glucose tolerance and the risk of cardiovascular disease: the Zutphen Study. J Clin Epidemiol. 2005;45(11):1327-1334. [https://doi.org/10.1016/0895-4356\(92\)90173-K](https://doi.org/10.1016/0895-4356(92)90173-K)
36. Goldfine AB, Phua EJ, Abrahamson MJ. Glycemic management in patients with coronary artery disease and prediabetes or type 2 diabetes mellitus. Circulation. 2014;129(24):2567-2573. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.006634>
37. Guidelines on diabetes, prediabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. Eur Heart J. 2007;28(1):88-136.
38. Huang Y, Cai X, Mai W, Li M, Hu Y. Association between prediabetes and risk of cardiovascular disease and all cause mortality: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2016;355:i5953. <https://doi.org/10.1136/bmj.i5953>
39. Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. BMJ. 2006;332(7533):73-78. <https://doi.org/10.1136/bmj.38678.389583.7C>
40. Kass DA, Bronzwaer JG, Paulus WJ. What mechanisms underlie diastolic dysfunction in heart failure? Circulation Research. 2004;94(12):1533-1542. <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000129254.25507.d6>
41. Lehnert SE, Maier LS, Hassenfuss G. Abnormalities of calcium metabolism and myocardial depression in failing heart. Heart Failure Res. 2009;14:213-224. <https://doi.org/10.1007/s10741-009-9146-x>
42. Marks JB, Raskin P. Cardiovascular risk in diabetes. J Diabet Complicat. 2000;14:108-115. [https://doi.org/10.1016/S1056-8727\(00\)00065-9](https://doi.org/10.1016/S1056-8727(00)00065-9)
43. Montori VM, Wang YG, Alonso-Coello P, Bhagra S. Systematic evaluation of the quality of randomized controlled trials in diabetes. Diabetes Care. 2006;29(8):1833-1838. <https://doi.org/10.2337/dc06-0077>
44. Naito R, Kasai T. Coronary artery disease in type 2 diabetes mellitus: Recent treatment strategies and future perspectives. World J Cardiol. 2015;7(3):119-124. <https://doi.org/10.4330/wjc.v7.i3.119>
45. Nichols GA, Hillier TA, Erbey JR, Brown JB. Congestive heart failure in type 2 diabetes: prevalence, incidence, and risk factor. Diabetes Care. 2001;24(9):1614-1619. <https://doi.org/10.2337/diacare.24.9.1614>
46. Ramachandran S. Defining Diastolic Heart Failure. Circulation. 2006;113:2118-2121. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.101.17.2118>
47. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes. 1988;37:1595-1607. <https://doi.org/10.2337/diab.37.12.1595>
48. Standards of medical care in diabetes - 2016. American Diabetes Association. Diabetes Care. 2016; 39(1 suppl):1-109. <https://doi.org/10.2337/dc16-S003>
49. Steiner G. Risk factors for macrovascular disease in type 2 diabetes. Classic Lipid Abnormalities. Diabet Care. 1999;3:6-9.
50. Timmis AD. Diabetic heart disease: clinical considerations. Heart. 2005;89(4):463-469. <https://doi.org/10.1136/heart.85.4.463>
51. UK Prospective Diabetes Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complication in type 2 diabetes: UKPDS 38. BMJ. 1998;317:703-713. <https://doi.org/10.1136/bmj.317.7160.703>
52. Wannamethee SG, Shaper AG, Lennon L. Cardiovascular disease incidence and mortality in older men with diabetes and in men with coronary heart disease. Heart. 2004;90(12):1398-1403. <https://doi.org/10.1136/hrt.2003.026104>
53. Yeh HC, Punjabi NM, Wang NY, Pankow JS, Duncan BB, Cox CE et al. Cross-sectional and prospective study of lung function in adults with type 2 diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. Diabet Care. 2008;31(4):741-746. <https://doi.org/10.2337/dc07-1464>

54. Young LH, Wackers FJ, Chyun DA, Davey JA, Barrett EJ, Taillefer R et al. Cardiac outcomes after screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes: the DIAD study: a randomized controlled trial. JAMA. 2009;301(15):1547-1555. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.476>
55. Zhang Y, Janssens SP, Wingler K, Schmidt HH, Moens AL. Modulating endothelial nitric oxide synthase: a new cardiovascular therapeutic strategy. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2011;301(3):H634-H646. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.01315.2010>

Стаття надійшла до редакції журналу 30.11.2019 р.

Функціональний стан міокарда у хворих на ішемічну хворобу серця, цукровий діабет 2-го типу та серцеву недостатність

Ю. Г. Горб, В. І. Строна, І. Р. Комір

Вступ. Проблема зниження смертності від серцево-судинних хвороб у хворих на цукровий діабет (ЦД) 2-го типу залишається предметом особливої уваги сучасної медицини. Тому актуальними є як подальше дослідження структурно-функціонального стану серця і судин, так і рання діагностика ураження міокарда у хворих на ЦД 2-го типу, що дасть змогу оцінити ризик серцево-судинних ускладнень і своєчасно застосувати профілактичні заходи щодо них.

Мета. Зробити огляд наукової літератури, присвяченої функціональному стану міокарда у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС), ЦД 2-го типу та серцеву недостатність.

Матеріали й методи. Використано контент-аналіз, метод системного та порівняльного аналізу, бібліосемантичний метод вивчення актуальних наукових досліджень за темою функціонального стану міокарда у хворих на ЦД 2-го типу. Пошук джерел здійснено в наукометричних медичних базах інформації PubMedNCBI, Medline, ResearchGate за такими ключовими словами: ішемічна хвороба серця, ЦД 2-го типу, серцева недостатність, коморбідність, функціональний стан міокарда, ремоделювання серця і судин. Проаналізовано 153 джерела англійською та українською мовами. Відібрано джерела, в яких висвітлено клінічні та патогенетичні особливості функціонального стану міокарда у хворих на ЦД 2-го типу.

Результати. ЦД 2-го типу та його ускладнення, якими найчастіше є міокардіальні порушення, призводять до ранньої інвалідизації осіб переважно працездатного віку. Патогенез міокардіальних порушень у хворих на ЦД 2-го типу включає три основні механізми: ушкодження кардіоміоцитів, мікроциркуляторні та нейровегетативні порушення. Клінічні ознаки у хворих на ІХС із коморбідним ЦД 2-го типу часто є неспецифічними, а діагностика невчасною. Тому питання ранньої діагностики діабетного серця і принципів лікування не втрачає актуальності.

Висновки. Головна мета обстеження хворих на ІХС з коморбідним ЦД 2-го типу – об'єктивізація структурно-функціонального стану міокарда і периферійного судинного русла, що дає можливість оцінити ризик серцево-судинних ускладнень, визначити їх діагностичні критерії та обрати оптимальну тактику курації хворих.

Ключові слова: ІХС, ЦД 2-го типу, серцева недостатність, коморбідність, функціональний стан міокарда, ремоделювання серця і судин.

The Functional State of the Myocardium in Patients with Ischemic Heart Disease, Diabetes Mellitus Type 2 and Cardiac Insufficiency

Yu. Horb, V. Strona, I. Komir

Introduction. The problem of reducing mortality from cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus remains a subject of particular attention in modern medicine and the whole society. Therefore, both further study of the structural and functional state of the heart and blood vessels, as well as early diagnosis of myocardial lesions in patients with type 2 diabetes, which can give an opportunity to assess the risk of cardiovascular complications and to apply preventive measures against them, are relevant.

The aim of the study. To review the scientific literature on the functional status of myocardium in patients with coronary heart disease (CHD), type 2 diabetes, and heart failure.

Materials and methods. The content analysis, the systematic and comparative analysis method, the bibliosemantic method of studying the current scientific researches on the topic of functional status of the myocardium in patients

with type 2 diabetes were used. Sources were searched in the medical science databases PubMed NCBI, Medline, Research Gate for keywords ischemic heart disease, type 2 diabetes, heart failure, comorbidity, myocardial functional status, cardiac and vascular remodeling. 153 sources in English and Ukrainian languages have been analyzed. The sources, which highlight the clinical and pathogenetic features of the functional status of the myocardium in patients with type 2 diabetes, were selected.

Results. Type 2 diabetes and its complications, which are often myocardial disorders, lead to the early disability of people of mainly working age. The pathogenesis of myocardial disorders in patients with type 2 diabetes involves 3 major mechanisms: cardiomyocyte damage, microcirculatory and neurovegetative disorders. Type 2 diabetes in the myocardium causes dystrophic changes, the pathogenesis of which is characterized by the primary impaired metabolism of cardiomyocytes, microangiopathy, neuropathy, as well as a decrease in the susceptibility of the left ventricular myocardium, which is associated with the development of interstitial fibrosis and disturbed fibrotic fibrosis. In patients with diabetic cardiomyopathy, all conditions for the development of disturbances of heart rhythm and conduction are created, the number and severity of arrhythmias depend on the severity of type 2 diabetes. The degree of myocardial injury in patients with type 2 diabetes is determined not only by the severity of atherosclerotic changes in the coronary arteries, but also by specific changes characteristic of complications of type 2 diabetes, in particular, by microangiopathy.

Gender analysis showed a significant increase in left ventricular and left atrial dimensions, with a more pronounced decrease in myocardial systolic function in men with type 2 diabetes, obesity, and postinfarction cardiosclerosis compared with women regardless of age. The earliest sign of myocardial damage in type 2 diabetes is the appearance of diastolic dysfunction of the left ventricle with subsequent dilatation of its cavity and the development of progressive heart failure and heart rhythm disorders. Clinical signs in patients with coronary artery disease on the background of type 2 diabetes are often nonspecific and diagnosis is not timely. Therefore, the issue of early diagnosis of diabetic heart and treatment principles is not relevant. The main factors of formation of cardiovascular diseases in type 2 diabetes, first of all, atherosclerosis and coronary heart disease (CHD) are considered, pathogenetic relationship between these comorbid conditions is analyzed. The modern views on mechanisms of impaired functional state of the myocardium and accelerated remodeling of heart and blood vessels in patients with coronary heart disease in combination with type 2 diabetes are presented. The significant role of the combination of these diseases in the formation of macro- and microvascular complications, the development of chronic heart failure (CHF), as well as a significant increase in the risk of acute cardiac events and mortality, which determines the importance and relevance of the problem of improving treatment and preventive measures.

Conclusions. The main purpose of the examination of patients with coronary heart disease and concomitant diabetes mellitus type 2 is to objectify the structural and functional state of the myocardium and peripheral vascular bed, which makes it possible to assess the risk of cardiovascular complications, to determine their diagnosis and to choose the optimal patient management tactics.

Keywords: ischaemic heart disease, type 2 diabetes mellitus, cardiac insufficiency, comorbidity, functional state of the myocardium, remodeling of the heart and vessels.

ВИМОГИ ДО СТАТЕЙ

I. Загальні вимоги

1. До друку приймаються завершені наукові статті, що раніше не публікувалися, за всіма напрямками клінічної медицини та фармації, описи клінічних випадків з практики, лекції, огляди літератури, рецензії, короткі повідомлення тощо, які не перебувають на розгляді до друку в інших редакціях.

2. Мова: українська, англійська, німецька, російська.

3. У наукових статтях мусить бути (див.: Бюлетень ВАК України. – 2003. – № 1. – С. 2):

3.1. Формулювання проблеми в загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими чи практичними завданнями;

3.2. Аналіз останніх досліджень і публікацій, у яких започатковано розв'язання поставленої проблеми; виділення не розв'язаних раніше частин загальної проблеми, яким присвячується стаття;

3.3. Вказання мети статті та завдань;

3.4. Виклад основного матеріалу дослідження з повним обґрунтуванням отриманих наукових результатів;

3.5. Висновки і перспективи подальших досліджень у цьому напрямі.

II. Вимоги до написання та оформлення статей

1. У заголовку статті:

1.1. Назва рубрики, для якої призначається стаття;

1.2. Індекс УДК (у лівому верхньому куті);

1.3. Назва статті (коротка, конкретна, без аббревіатур);

1.4. Ініціали та прізвище автора (-ів), місце праці. Якщо автори працюють у різних закладах – персоніфікувати їх позначками 1, 2, 3...;

1.5. Фотографія (електронна, кольорова, на білому тлі, з роздільною здатністю 500 dpi) першого автора, якщо тільки два автори – дві фотографії.

2. Вимоги до написання тексту статті:

2.1. Оригінальна стаття має містити виділені жирним шрифтом такі розділи: 1) вступ (актуальність проблеми); 2) мета дослідження; 3) матеріали й методи дослідження (із вказанням способу (-ів) статистичного опрацювання матеріалу); 4) результати дослідження та їх обговорення; 5) висновки; 6) список літератури;

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

Вимоги до оформлення повідомлення про клінічний випадок регулюються стандартом CARE (<http://www.carestatement.org>), до оформлення рандомізованих досліджень – стандартом CONSORT (<http://www.consort-statement.org>). Стандарти та рекомендації для всіх типів медичних досліджень і галузей медицини можна знайти на сайті <http://www.equator-network.org>.

2.2. Усі позначення мір, одиниці фізичних величин подавати за Міжнародною системою одиниць (СІ), терміни – за Міжнародною анатомічною та гістологічною номенклатурами, назви хвороб – за МКХ Х перегляду, назви фармакологічних лікарських засобів (ЛЗ) – з малої літери за діючою речовиною згідно з Державною Фармакопеею (XXI);

2.3. В експериментальних фрагментах дослідження вказати про дотримання «Правил проведення робіт з використанням експериментальних тварин»;

2.4. Якщо є клінічні роботи, вказати, чи відповідає методика їх проведення Гельсінкській декларації 1975 р. та її перегляду 1983 р. і погоджена з Етичною комісією;

2.5. Текст друкувати на стандартному аркуші (формат А4 210,0 x 297,0 мм) у редакторі Microsoft Word, шрифтом Times New Roman Cyr, кегль 14, інтерліньяж 1,5 інтервалу; поля верхнє, нижнє, праве, лівє – 2,0 см;

2.6. За умови частого вживання назви хвороби, органа або методу після першого їх написання доцільно утворити аббревіатуру;

2.7. Не використовувати примусовий і ручний перенос слів. Обов'язкова нумерація сторінок. Посилання на використану літературу в тексті позначати цифрою у квадратних дужках, у разі зазначення конкретних сторінок у цитованому виданні вказувати, що це саме номери сторінок, а не номер позиції в списку літератури, наприклад: [1, с. 20];

2.8. Таблиці подаються безпосередньо в тексті після абзаців, де на них уміщено посилання. Кожна таблиця має мати заголовок мовою статті (без аббревіатур), який потрібно писати в окремому рядку по центру над таблицею. Над заголовком також у окремому рядку праворуч пишеться слово «Таблиця» та її порядковий номер (арабськими цифрами). Примітки та виноски до таблиць потрібно друкувати під ними;

2.9. Ілюстративні матеріали (фотографії, малюнки, креслення, діаграми, графіки тощо) позначаються як «рис.», уміщуються в тексті після посилання на них та нумеруються за порядком посилання. Фотографії пацієнтів уміщуються з їхньої письмової згоди. Підписи мають бути набрані окремо від рисунка, вміщені безпосередньо під ним і починаються зі слова «Рис.» та його порядкового номера (арабськими цифрами). Розмір кегля тексту на ілюстраціях – не більше 8, на звороті ілюстрації простим м'яким олівцем вказати: порядковий номер розміщення в тексті, прізвище першого автора, назву роботи, позначки «верх», «низ». Якщо рисунок чи таблиця не можуть бути вставлені в текст, на полях рукопису вручну навпроти місця їх бажаного розташування ставиться квадратик із номером таблиці чи рисунка. Хімічні та математичні формули вдруковувати або вписувати. Структурні формули оформляти як рисунки.

3. Список використаної літератури за алфавітом – літературні джерела спочатку кирилицею, з дослівним їх перекладом англійською мовою (перекладену інформацію взяти у круглі дужки), а потім латиницею в оригіналі (оформляти за ванкувер стиль (vancouver style)).

Див. «Міжнародні правила цитування та посилання в наукових роботах: методичні рекомендації». Автори-укладачі: О. Боженко, Ю. Корян, М. Федорець; редколегія: В. С. Пашкова, О. В. Воскобойнікова-Гузева, Я. Є. Сошинська, О. М. Бруй; Науково-технічна бібліотека ім. Г. І. Денисенка Національного технічного університету

України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського»; Українська бібліотечна асоціація. Київ: УБА, 2016. 117 с.

Скорочення слів і словосполучень наводити за стандартами «Скорочення слів і словосполучень на іноземних європейських мовах у бібліографічному описі друкованих творів» (ГОСТ 7.11–78 та 7.12–77), а також за ДСТУ 3582–97 «Скорочення слів в українській мові в бібліографічному описі». У списку літератури оригінальних праць (за останніх п'ять–вісім років) – до 15 джерел, у оглядах – до 50 джерел (50,0 % не менш ніж п'ятирічної давності). Кожне джерело починати з окремого рядка. Посилання на бібліографічні джерела (номер) у тексті подавати у квадратних дужках. За вірогідність списку літератури відповідає автор.

4. Анотації писати структуровані, зі вказанням актуальності (вступу), мети, матеріалів і методів дослідження, результатів дослідження, висновків, ключових слів. Якщо стаття українською мовою, то коротке (до 1,0 стор.; 29–30 рядків, до 1 500 знаків) резюме українською та російською мовами, а також розширене (до 2,0 стор.; 58–60 рядків до 3 000 знаків) резюме англійською чи німецькою мовами; якщо російською – короткі резюме російською та українською мовами (до 1,0 стор.; 29–30 рядків, до 1 500 знаків), а також розширене (до 2,0 стор.; 58–60 рядків, до 3 000 знаків) англійською чи німецькою мовами; якщо статті англійською чи німецькою мовами – короткі резюме англійською чи німецькою мовами (до 1,0 стор.; 29–30 рядків, до 1 500 знаків), а також розширене (до 2,0 стор.; 58–60 рядків, до 3 000 знаків) російською та українською мовами;

4.1. Ключові слова (від 3 до 10 слів чи словосполучень мовами анотацій).

5. Обсяг оригінальної статті 10–20 стор., оглядової, проблемної – до 30 стор., коротких повідомлень – 7–10 стор. Більші за обсягом статті приймаються до розгляду лише на підставі рішення редколегії.

6. Статті, надіслані до друку українською, російською та німецькою мовами, після остаточного редагування потрібно перекласти англійською мовою для online публікації на сайті часопису.

7. У кінці статті подають **інформацію щодо конфлікту інтересів** (наприклад, роботу виконано за підтримки компанії N) **та участі кожного автора у написанні статті** (концепція і дизайн дослідження; збір матеріалу; обробка матеріалу; статистична обробка даних; написання тексту; редагування тощо).

8. Вказувати **адреси, номери телефонів, e-mail** усіх авторів, а також, за наявності, постійний цифровий ідентифікатор **ORCID ID**.

III. Вимоги до порядку подання статті до редакції

1. Лист-клопотання з підписом керівника.

2. Два примірники авторського оригіналу тесту статті (формат А4 з одного боку аркуша). Другий примірник власноруч підписаний автором (-ми) з візою керівника установи, в якій її виконано, на право публікування. Додати ксерокопії авторських свідоцтв, патентів, посвідчень на рацпропозиції, які згадуються в рукописі.

3. Електронний варіант (на магнітному носії або надісланий e-mail). Один без переносів текстовий файл на CD-R або DVD-R (зі швидкістю запису мін. 4x) повинен мати формат Microsoft Word 2003. Назву файлу вказувати латинськими літерами відповідно до прізвища першого автора і зазначити на обкладинці диска. Якщо є графічний файл на диску, то ілюстрації, фотографії подавати окремими файлами у форматі TIFF, JPEG, CDR із роздільною здатністю зображення не менш ніж 500 dpi, формули – в форматі Microsoft Equation, графіки та діаграми за допомогою Microsoft Graph та Excel. Рисунки (ескізи, діаграми, графіки, схеми, креслення, карти тощо) у чорно-білому варіанті або у відтінках сірого, за потреби – кольорові; тло – біле, без рамки.

4. Висновок Експертної комісії про можливість публікування (згідно з «Положенням про порядок підготовки матеріалів, призначених для відкритого публікування», Київ, 1992).

5. Заповнений **бланк ліцензійних умов** використання наукової статті (додаток 1).

6. Відомості про автора(-ів) на окремому аркуші (й у файлі після статті на магнітному носії, який потрібно продублювати в каталозі COPY): прізвище, повні ім'я, по батькові, науковий ступінь і звання, професійна посада, адреса, телефон, факс, e-mail, за наявності – постійний цифровий ідентифікатор **ORCID ID**.

До уваги авторів

1. Статті, що не відповідають викладеним вище вимогам, редакція не приймає, оригінали, не прийняті до опублікування, авторам не повертаються.

2. Усі статті рецензуються експертами за науковими напрямками. Редакція залишає за собою право на їх наукове і літературне редагування. За потреби праця може бути повернена авторам для доопрацювання.

3. Автор(-и) несе (-уть) повну відповідальність за зміст і вірогідність публікації, а рекламодавці – за зміст реклами.

4. Гонорар авторам не виплачується, після публікації всі авторські права належать редакції, без її дозволу передрук праць заборонено.

5. Публікації матеріалів у журналі платні: одна сторінка у форматі А4 (29 рядків з інтервалом 1,5) – 4,0 \$ США за курсом НБУ + 4,0 \$ США (за курсом НБУ) за індекс DOI статті, отриманий через Crossref. Оплата здійснюється після їх рецензування, про що авторів повідомляють додатково. Кошти перераховуються згідно з виставленим рахунком.

Матеріали до редакції можуть надходити:

1. Надсиланням поштою на адресу: редакція журналу «Львівський клінічний вісник», І поверх терапевтичної клініки ЛОКЛ, вул. Некрасова, 4, м. Львів, 79010, Україна.

2. Пересиланням e-mail на адресу: «lkvisnyk@gmail.com».

3. Передаванням відповідальному секретареві доц. Абрагамович Уляні Орестівні в офіс «ЛКВ» за адресою: редакція журналу «Львівський клінічний вісник», І поверх терапевтичної клініки ЛОКЛ, вул. Некрасова, 4, м. Львів 79010, Україна.

REQUIREMENTS FOR THE ARTICLES

I. General requirements for the works

1. For the print are accepted complete unpublished previously scientific articles in all areas of clinical medicine and pharmacy, descriptions of clinical cases from practice, lectures, literature and other reviews, short reports, etc., which are not pending for publication in other editions.

2. Language of works: Ukrainian, Russian, English and German.

3. Scientific articles must include:

- 3.1.** Stating of the problem in general and its connection with the important scientific or practical tasks;
- 3.2.** Analysis of the recent researches and publications initiating the solution of the described problem; singling out the unsolved earlier parts of the general problem, to which the article is devoted;
- 3.3.** Indication of the aim and the tasks of the article;
- 3.4.** Presentation of the main materials of the research with a thorough reasoning of the obtained scientific results;
- 3.5.** Conclusions and prospects for further research in this area.

II. Requirements for the writing and arrangement of the scientific articles

1. In the headline of the article:

- 1.1. Name of rubric** for which the article is assigned;
- 1.2. Title of the article** (short, specific, without abbreviations);
- 1.3. The initials and surname of the author (-s)**, place of work. If the authors work at different establishments - they should be personalized with marks 1, 2, 3 ...;
- 1.4. Photographs** (electronic, color, on white background, with a resolution of 500 dpi) of the first author, if there are only two authors - two photographs;

2. Requirements to the writing of the text:

2.1. Original article should consist of the following sections highlighted in semi-bold: 1) introduction (actuality of the problem); 2) aim of the research; 3) material and methods used in the study with specifying the method (-s) of the statistical processing of the material; 3) results of the research and their discussion; 4) conclusions; 5) references.

Other articles (clinical observations, lectures, reviews, articles on history of medicine, etc.) can be designed differently.

Clinical case reporting requirements are regulated by the CARE standard (<http://www.carestatement.org>), randomized trials reporting requirements - by the CONSORT standard (<http://www.consort-statement.org>). Standards and guidelines for all types of medical research and branches of medicine can be found at <http://www.equator-network.org>.

2.2. All the denotations of measures, physical quantity units should be presented according to the International System of Units (SI), terms - according to the International Anatomical and Histological Nomenclature, diseases - according to the ICD-10, names of pharmaceutical drugs (PD) - beginning with the small letter (active substance) according to the State Pharmacopoeia (XXI).

2.3. In experimental fragments of the research it should be stated about the compliance with "The rules of conducting the works using experimental animals".

2.4. If there are the clinical works, it should be stated whether the methodology of their conduction complied with the Helsinki Declaration (1975), its revision in 1983 and coordinated with the Ethics Committee.

2.5. The text should be printed on a standard sheet (format A4 210.0×297.0 mm) in Microsoft Word editor, typed Times New Roman Cyr, size 14, leading to 1,5 intervals; upper, lower, right, left fields - 2.0 cm.

2.6. Provided the name of the disease, organ or method that is frequently used, after its initial use it is practical to create an abbreviation and further to write it in the text.

2.7. Do not use the forced and manual word wrapping. Pages should be numbered. References in the text have to be indicated by a figure in square brackets, in case it refers to the specific pages in the cited edition, it should be indicated that these are the page numbers, and not the number of the position in the list of references, for example [1, p. 20].

2.8. Tables are to be presented directly in the text after the paragraphs which contains the link to them. Each table must have a title written in a language of work (without abbreviations), which should be written in a separate line through the center above the table. Above the headline to the right, also in a separate line, the word "Table" and its ordinal number (in Arabic figures) has to be written. Notes and footnotes to the tables are to be printed below them.

2.9. All the illustrative materials (photographs, drawings, sketches, diagrams, graphs, etc.) should be marked as "Fig." and should be located in the text after the link on them and are to be numbered in the same order as they are mentioned in the article. Patients' photographs are to be submitted after signing of their written consent. Chemical and mathematical formulas have to be typed in or inserted. Structural formulas should be executed as pictures. Captions should be typed separately from the figures and numbered according to the numbers of the figures, placed directly under them and should start with the word "Fig." and its ordinal number (using Arabic figures). The type size of the text on illustrations should be no bigger than 8, numbered on the back of the illustration using a soft ordinary pencil, and the following information should be indicated: the ordinal number of place in the text, the surname of the first author, paper title, labels "top", "bottom". If the figure or table, for whatever reason cannot be inserted into the text, it is advisable to place a square with the number of table or figure by hand in the margins of the script in front of the place of their desired location.

3. Reference list in alphabetical order (using Vancouver style)

In the references of the original works (for the last five to eight years) - up to 15 sources, in reviews - up to 50 sources (50.0 % written not more than five years ago). Each source should be written on a separate line. Links to the bibliographical sources (number) in the text have to be written in square brackets. Author is responsible for the authenticity of the bibliographic data.

4. Annotations in two languages (structured, dividing into the actuality (background), aim, material and methods of the research, results of the research, conclusions, keywords). If the article is in Ukrainian so the short (up to 1 page, 29-30 lines, up to 1 500 symbols) abstract in Ukrainian and Russian and also extended (up to 2 pages; 58-60 lines, up to 3 000 symbols) English or German abstract; if in Russian - short abstracts in Ukrainian and Russian (up to 1 page, 29-30 lines, up to 1 500 symbols) and also extended (up to 2 pages; 58-60 lines, up to 3 000 symbols) English or German abstract; if in English or German - short abstracts in English or German (up to 1 page, 29-30 lines, up to 1 500 symbols) and also extended (up to 2 pages; 58-60 lines, up to 3 000 symbols) Ukrainian or Russian abstract is needed;

4.1. Keywords (from 3 to 10 words or word-combination in the language of annotation).

5. The volume of the original article 10–20 p., of the review, topical article - up to 30 p., of short reports - 7-10 p. The articles larger in volume are accepted for consideration only on the basis of the decision of the editorial board.

6. Articles sent for printing in Ukrainian, Russian and German, after the final editing, should be translated into English for online publication on the journal's website.

7. At the end of the article, the **information about the conflicts of interest** (for example, the work is done with the support of the company N) **and the participation of each author in writing the article** (the concept and design of the research; the collection of material; processing of material; statistical processing of data; writing text; editing, etc.) must be noticed.

8. Address, phone number, e-mail of one of the authors to be published in the journal (optionally) with the pointing **ORCID ID** if available.

III. Requirements for submission of the work to the editorial office:

1. Request letter signed by the director;

2. Two copies of the author's original text of the article (A4 format on one side of a sheet). The second copy personally signed by the author (-s) with a countersignature of the head of the institution in which it was carried out confirming the right for publication. Also have to be added – copies of the certificates of authorship, patents, and certificates registering rationalization proposals, which are mentioned in the script;

3. Electronic version of the work (on magnetic medium or sent by e-mail). One text file on the CD-R or DVD-R (with writing speed of min. 4x) must be formatted into Microsoft Word 2003. The name of the file should be written in Latin letters according to the first author's surname and noted on the cover of the disc. If there is an image file on a disk, then illustrations, photographs are to be submitted in separate files in TIFF, JPEG, CDR format with image resolution no less than 500 dpi, formulas - formatted in Microsoft Equation, graphs and charts - in Microsoft Graph and Excel. Figures (sketches, diagrams, graphs, charts, drawings, maps, etc.) in black and white variant or in a grayscale; if needed - in color, background - white, without a frame;

4. Conclusion of the Committee of Experts on the possibility of publication (according to the "Regulations on the procedure for preparing materials for open publishing". Kyiv, 1992);

5. The completed **form for licensing terms** of use of a scientific article (appendix 1).

6. Information about the author(-s) on a separate sheet (and in the file after the article that has to be duplicated in the COPY directory): surname, full name, paternal name, scientific degree and title, professional status, address, phone number, fax, e-mail, **ORCID ID** if available.

For the authors' attention

1. Works that do not meet the above requirements are not accepted by the editorial offices, the originals, which were not accepted for publication cannot be returned to the authors;

2. All the articles are reviewed incognito by the experts of the different scientific direction. Editors reserve the right for their scientific and literary editing. If necessary, work may be returned to the authors for correcting

3. Author(-s) is (are) fully responsible for the content and authenticity of the publication, and advertisers - for the advertising content;

4. Honorarium is not paid to the author, after publishing the editorial office has all the copyrights, without its permission the reprint of works is prohibited;

5. Publication of the materials in the journal is paid: one page in A4 format (29 lines at interval of 1.5) - \$ 4.0 at the rate of the National Bank of Ukraine + \$ 4.0 USD (at the rate of National Bank of Ukraine) for the article's DOI index received using CrossRef.

Materials can be sent to the editorial office by:

1. Sending by mail to the address: editorial office of the journal "Lviv Clinical Bulletin", ground floor of the therapeutic clinic of Lviv Regional Clinical Hospital, 4 Nekrasova Street, Lviv 79010, Ukraine.

2. Forwarding using e-mail address: "lkvisnyk@gmail.com".

3. Hanging over to the executive secretary - Associate Professor Abrahamovych Ulyana Orestivna, office "LCB", address: editorial office of the journal "Lviv Clinical Bulletin", ground floor of the therapeutic clinic of Lviv Regional Clinical Hospital, 4 Nekrasova Street, Lviv, 79010, Ukraine.