

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

ЛЬВІВСЬКИЙ клінічний вісник

Український спеціалізований науково-практичний журнал

№ 1(21)–2(22) 2018

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.

Журнал зареєстровано в наукометричних системах:

Google Scholar, CrossRef, InfoBase Index, Research Bible,

Index Copernicus, Journal Factor (JF), UlrichsWeb Global Serials

Directory, Directory of Research Journal Indexing (DRJI),

Open Academic Journals Index (OAJI.net),

Scientific Indexing Services (SIS),

Eurasian Scientific Journal Index (ESJI), Scientific Journal Impact

Factor (SJIFactor), Polska Bibliografia Naukowa (PBN), CiteFactor

Журнал внесено до загальнодержавних баз даних

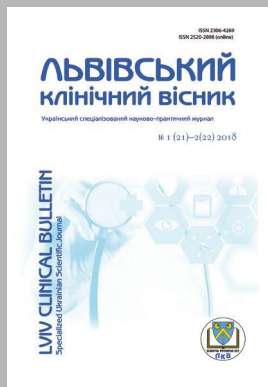
«Україніка наукова», Національної бібліотеки України

імені В. І. Вернадського

Матеріали публікуються в УРЖ «Джерело».



Львів 2018



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 проекту
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 №5-ВР від 21.06.2018

Засновники:

Львівський національний медичний
університет імені Данила Галицького

Видавництво «Кирилиця»

Свідоцтво про державну реєстрацію
КВ №18287-708Р від 11.10.2011
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 22.06.2018 р.
Формат 60х84/8. Друк офсетний.
Ум. друк. арк. 8,7.
Наклад 1000 прим. Зам. №6-8.

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 (21)–2(22) 2018

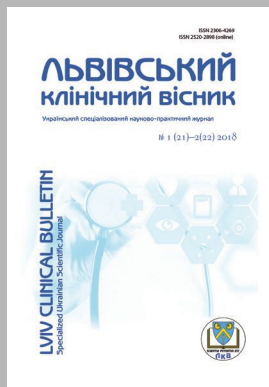
Редакційна колегія:

проф. **Андрющенко В. П.** (Львів, Україна)
проф. **Варес Я. Е.** (Львів, Україна)
проф. **Гіорґадзе Т. О.** (Мілуокі, США)
проф. **Дутка Р. Я.** (Львів, Україна)
акад. АНВОУ, проф. **Заремба Є. Х.** (Львів, Україна)
акад. АМНУ, проф. **Зербіно Д. Д.** (Львів, Україна)
акад. АНВОУ, проф. **Зіменковський А. Б.** (Львів, Україна)
акад. АНВОУ, проф. **Ільницький І. Г.** (Львів, Україна)
доц. **Кліффорд О. Р.** (Квінсленд, Австралія)
проф. **Корсантія Б.** (Тбілісі, Грузія)
проф. **Левандович М.** (Лодзь, Польща)
акад. АНВОУ, проф. **Надашкевич О. Н.** (Львів, Україна)
проф. **Надрага О. Б.** (Львів, Україна)
акад. АНВОУ, проф. **Новак В. Л.** (Львів, Україна)
проф. **Няньковський С. Л.** (Львів, Україна)
проф. **Радченко О. М.** (Львів, Україна)
проф. **Сергієнко О. О.** (Львів, Україна)
проф. **Скрипник І. М.** (Полтава, Україна)
проф. **Фадєєнко Г. Д.** (Харків, Україна)
проф. **Шварц Р. А.** (Нью-Джерсі, США)

Редакційна рада:

д-р. **Абрагамович М.**
(Відень, Австрія)
проф. **Абрагамович М. О.**
(Львів, Україна)
проф. **Барна О. М.**
(Київ, Україна)
проф. **Ганич Т. М.**
(Ужгород, Україна)
акад. АНВОУ, проф. **Гнатейко О. З.**
(Львів, Україна)
проф. **Денесюк В. І.**
(Вінниця, Україна)
проф. **Ельшигелль Ф.**
(Берлін, Німеччина)
проф. **Жарінов О. Й.**
(Київ, Україна)
проф. **Журавльова Л. В.**
(Харків, Україна)
проф. **Зінчук О. М.**
(Львів, Україна)
проф. **Іванів Ю. А.**
(Львів, Україна)
проф. **Катеренчук І. П.**
(Полтава, Україна)
проф. **Кіладзе Н.**
(Тбілісі, Грузія)
акад. АМНУ, проф. **Коркушко О. В.**
(Київ, Україна)
доц. **Леб Б.**
(Відень, Австрія)
проф. **Максимович В.**
(Вінніпег, Канада)
д-р **Саутнер Ю.**
(Відень, Австрія)
проф. **Свінціцький А. С.**
(Київ, Україна)
проф. **Середюк Н. М.**
(Івано-Франківськ, Україна)
проф. **Скляров Є. Я.**
(Львів, Україна)
проф. **Смоляр Н. І.**
(Львів, Україна)
проф. **Станіславчук М. А.**
(Вінниця, Україна)
проф. **Федоров Ю. В.**
(Львів, Україна)
доц. **Цапок А. А.**
(Львів, Україна)
проф. **Чопей І. В.**
(Ужгород, Україна)
проф. **Чоп'як В. В.**
(Львів, Україна)
проф. **Чуклін С. М.**
(Львів, Україна)
проф. **Швед М. І.**
(Тернопіль, Україна)
проф. **Ягенський А. В.**
(Луцьк, Україна)

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. Kyyak**
(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 N 5 SC since 21.06.2018

Founded by:

Danylo Halytsky
Lviv National Medical University
Publishing House "Kyrlytsya"

The certificate of state registration
KB N 18287-708P since 11.10.2011
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 22.06.2018. Format
60x84/8. Circulation: 1000 items. Order N 6-8.

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

Nº 1 (21)–2(22) 2018

Editorial Board:

Prof. **V. Andryushchenko** (Lviv, Ukraine)
Assoc. Prof. **O. Clifford** (Queensland, Australia)
Prof. **R. Dutka** (Lviv, Ukraine)
Prof. **I. Ilnytskyi** (Lviv, Ukraine)
Prof. **H. Fadeenko** (Kharkiv, Ukraine)
Prof. **T. Giorgadze** (Milwaukee, USA)
Prof. **B. Korsantia** (Tbilisi, Georgia)
Prof. **M. Lewandowicz** (Lodz, Poland)
Prof. **O. Nadashkevich** (Lviv, Ukraine)
Prof. **A. Nadruga** (Lviv, Ukraine)
Prof. **V. Novak** (Lviv, Ukraine)
Prof. **S. Nyankovskyy** (Lviv, Ukraine)
Prof. **O. Radchenko** (Lviv, Ukraine)
Prof. **R. Schwartz** (New Jersey, USA)
Prof. **O. Serhiyenko** (Lviv, Ukraine)
Prof. **I. Skrypnyk** (Poltava, Ukraine)
Prof. **Y. Vares** (Lviv, Ukraine)
Prof. **E. Zaremba** (Lviv, Ukraine)
Prof. **D. Zerbino** (Lviv, Ukraine)
Prof. **A. Zimenkovskyy** (Lviv, Ukraine)

Editorial Council:

Dr. M. Abrahamowicz (Wien, Austria)	Prof. W. Maksymowych (Winnipeg, Canada)
Prof. M. Abrahamovych (Lviv, Ukraine)	Prof. Dr. Dr. h. c. F. Oelschlegel (Berlin, Federal Republic of Germany)
Prof. O. Barna (Kyiv, Ukraine)	Dr. J. Sautner (Wien, Austria)
Prof. I. Chohey (Uzhgorod, Ukraine)	Prof. N. Seredyuk (Iv.-Frankivsk, Ukraine)
Prof. V. Chopyak (Lviv, Ukraine)	Prof. M. Shved (Ternopil, Ukraine)
Prof. S. Chooklin (Lviv, Ukraine)	Prof. E. Sklyarov (Lviv, Ukraine)
Prof. V. Denesiuk (Vinnytsa, Ukraine)	Prof. N. Smoljar (Lviv, Ukraine)
Prof. Y. Fedorov (Lviv, Ukraine)	Prof. M. Stanislavchuk (Vinnytsa, Ukraine)
Prof. T. Hanych (Uzhgorod, Ukraine)	Prof. A. Svintsitskyy (Kyiv, Ukraine)
Prof. O. Hnateyko (Lviv, Ukraine)	Assoc. Prof. A. Tsapok (Lviv, Ukraine)
Prof. Y. Ivaniv (Lviv, Ukraine)	Prof. A. Yagensky (Lutsk, Ukraine)
Prof. I. Katerenchuk (Poltava, Ukraine)	Prof. O. Zharinov (Kyiv, Ukraine)
Prof. N. Kiladze (Tbilisi, Georgia)	Prof. L. Zhuravlyova (Kharkiv, Ukraine)
Prof. O. Korkushko (Kyiv, Ukraine)	Prof. O. Zinchuk (Lviv, Ukraine)
Prim. Doz. Dr. B. Leeb (Wien, Austria)	

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
ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ	
8	Швед М. І., Сидоренко О. Л., Ковбаса Н. М. Особливості клінічного перебігу гострого періоду інфаркту міокарда у хворих із фібриляцією передсердь і їх вплив на кардіогемодинаміку та прогноз
14	Вакалюк І. І., Вірстюк Н. Г. Ефективність впливу середньодобової статинотерапії на показники ліпідного спектра крові у хворих на стабільну ішемічну хворобу серця, поєднану з неалкогольною жировою хворобою печінки у стадії стеатозу
20	Чопей І. В., Михалко Я. О., Духович Т. В. Динаміка антибіотикорезистентності <i>Staphylococcus aureus</i> до лікарських засобів фторхінолонової групи in vitro
24	Сизон О. О., Дашко М. О. Особливості змін основних показників системного імунітету хворих на акне та їх залежності від клінічних форм перебігу дерматозу
30	Абрагамович М. О., Фармага М. Л. Клінічні маркери синтропічних коморбідних уражень системи кровообігу у хворих на цироз печінки
41	Дадаєн В. А. Ефективність методів алопластики параумбілікальних троакарних гриж, поєднаних із діастазом прямих м'язів живота, з урахуванням чинників ризику їх рецидиву (повідомлення перше)
ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ, ОПИС КЛІНІЧНИХ ВИПАДКІВ	
46	Дробінська Н. В., Абрагамович О. О., Абрагамович У. О., Фармага М. Л. Особливості кальцієво-фосфорного обміну й стану кісток у хворих на цироз печінки: діагностика та принципи диференційованого лікування (огляд літератури та опис клінічного випадку)
57	Кенс А. А., Кенс А.-М. А. Злоякісна нейрофіброма (нейрогенна саркома) молочної залози (опис клінічного випадку)
60	ВИМОГИ ДО СТАТЕЙ

CONTENTS

7	EDITOR-IN-CHIEF'S PAGE
	ORIGINAL RESEARCH
8	Shved M., Sydorenko O., Kovbasa N. Features of Clinical Course of Acute Period of Myocardial Infarction in Patients with Atrial Fibrillation and Their Influence on Cardiac Hemodynamics and Prognosis
14	Vakalyuk I., Virstyuk N. The Effectiveness of the Influence of Median-Dose Statin Therapy on the Serum Lipid Profile in Patients with Stable Coronary Heart Disease, Combined with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease at the Stage of Steatosis
20	Chohey I., Mykhalko Y., Dukhovych T. Dynamics of Staphylococcus Aureus Antibiotic Resistance to Fluoroquinolones in Vitro
24	Syzon O., Dashko M. Specific nature of changes in main indicators in acne patients systemic immunity and their dependence on clinical forms of dermatosis course
30	Abrahamovych M., Farmaha M. Clinical Markers of the Syntropic Comorbid Lesions of the Circulatory System in Patients with Liver Cirrhosis
41	Dadayan V. Efficiency of Paraumbilical Trocar Hernias Alloplasty Methods, Combined with Diastasis Recti, Taking Into Account the Risk Factors of Their Relapse (First Notice)
	LITERATURE REVIEW, CLINICAL CASES DESCRIPTION
46	Drobinska N., Abrahamovych O., Abrahamovych U., Farmaha M. Peculiarities of Calcium-Phosphorus Metabolism and Bone State in Patients with Liver Cirrhosis: Diagnosis and Principles of Differential Treatment (Literature Review and Clinical Case Description)
57	Kens A., Kens A.-M. Malignant Neurofibroma (Neurogenic Sarcoma) of the Mammary Gland (Clinical Case Description)
62	REQUIREMENTS FOR THE ARTICLES



СТОРІНКА ГОЛОВНОГО РЕДАКТОРА

Вельмишановні колеги!

У 21-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» опублікована праця М. І. Шведа та співавторів «Особливості клінічного перебігу гострого періоду інфаркту міокарда у хворих із фібриляцією передсердь і їх вплив на кардіогемодинаміку та прогноз», у якій вони довели, що асоціація фібриляції передсердь із інфарктом міокарда важче перебігає у гострий період із більш частим виникненням ускладнень, нестабільністю гемодинаміки, порушенням провідності та патологічним післяінфарктним ремоделюванням серця, що зумовлює вищу летальність і є маркером несприятливого прогнозу.

І. І. Вакалюк та Н. Г. Вірстюк з'ясували ефективність впливу середньодозової статинотерапії на показники ліпідного спектра крові у хворих на стабільну ішемічну хворобу серця, поєднану з неалкогольною жировою хворобою печінки у стадії стеатозу, і довели, що таким хворим доцільно призначати тривалу статинотерапію розувастатином дозою 20,0 мг/добу з метою забезпечити найбільш ефективний і стабільний контроль показників ліпідного спектра крові.

Група науковців, очолювана І. В. Чопеєм, дослідивши динаміку антибіотикорезистентності *staphylococcus aureus* до лікарських засобів фторхінолонової групи *in vitro*, з'ясувала, що відносно низька резистентність та порівняно висока чутливість дає змогу рекомендувати призначення фторхінолонів як емпіричне лікування інфекцій, спричинених *S. aureus*, проте вимагає неухильного дотримання правил раціонального призначення лікарських засобів.

О. О. Сизон і М. О. Дашко, дослідивши особливості змін основних показників системного імунітету хворих на акне та їх залежності від клінічних форм перебігу дерматозу, довели, що у хворих на акне є зміни показників системного імунітету, які свідчать про формування вторинного імунodefіцитного стану за Т-клітинною ланкою з адекватною відповіддю гуморального імунітету. Дослідники констатували наявність взаємозв'язку між характером змін показників системного імунітету та клінічними варіантами звичайних форм вугрової хвороби, що обґрунтовує диференційоване призначення в комплексному лікуванні таких пацієнтів імунокоригувальних засобів.

М. О. Абрагамович і М. Л. Фармага у статті «Клінічні маркери синтропічних коморбідних уражень системи кровообігу у хворих на цироз печінки» стверджують: якщо хворий середнього або похилого віку скаржиться на біль і/або важкість у лівому підребер'ї, у нього не виявлено цироз, гепатит С- чи гепатит С- і В-вірусної етіології, «голову медузи» і набряки на нижніх кінцівках. Зафіксовано нормальний чи нижче норми індекс маси тіла, жовтяничність шкіри та склер, послаблені тони серця, і можна припустити наявність кардіоміопатії. Якщо хворий молодого або зрілого віку скаржиться на біль і/або важкість у лівому підребер'ї, нудоту, за тривалості цирозу печінки понад три роки, за наявності в анамнезі інформації про кровотечу з варикозно розширених вен стравоходу, цирозу гепатит В-вірусної етіології, телеангіоектазій, асцит, «голову медузи», набряків на нижніх кінцівках, гепато- і спленомегалії можна запідозрити стійку артеріальну гіпотонію. Автори стверджують, що врахування перелічених клінічних маркерів під час обстеження хворих на цироз печінки дасть змогу сформувати групи ризику щодо наявності відповідного синтропічного коморбідного ураження системи кровообігу, коректно дообстежити хворого й визначити правильну тактику лікування.

Дослідженню ефективності методів алопластики параумбілікальних троакарних гриж, поєднаних із діастазом прямих м'язів живота, з урахуванням чинників ризику їх рецидиву, присвячене перше повідомлення В. А. Дадаян, яка довела, що кращих результатів хірургічного лікування і досягають за умов використання методики sublay із ліквідацією діастазу.

У рубриці «Огляд літератури, опис клінічних випадків» опубліковано статтю Н. В. Дробінської та співавторів «Особливості кальцієво-фосфорного обміну й стану кісток у хворих на цироз печінки: діагностика та принципи диференційованого лікування», в якій автори стверджують, що вивчення стану кальцієво-фосфорного обміну й стану кісткової тканини у хворих на цироз печінки вимагає застосування методів діагностики, які будуть безпечними та інформативними, застосовуватимуться на будь-якій стадії захворювання, допоможуть у виборі лікувальної тактики.

А. А. Кенс і А.-М. А. Кенс описали злоякісну нейрофіброму (нейрогенну саркому) молочної залози, яку важко діагностувати. Виразений макроскопічний поліморфізм пухлини під час гістологічного дослідження може пояснити розбіжності в оцінці пухлини за результатами дослідження біоптатів.

До друку приймаються праці українською, англійською, німецькою, російською мовами. Наклад часопису 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 21st issue of "Lviv Clinical Bulletin", we continue to implement our plan, which involves facilitating the ability of clinicians of different specialties to exchange the information that will help to integrate their efforts to solve the actual, often interdisciplinary problems of the modern medicine

In the section "Original research" the work of M. Shved and co-authors "Features of clinical course of acute period of myocardial infarction in patients with atrial fibrillation and their influence on cardiac hemodynamics and prognosis", in which they proved that the association of atrial fibrillation with myocardial infarction had more severe course during the acute period with more frequent complications, hemodynamics instability, conduction disturbances and pathological post-infarction remodeling of the heart, which causes higher mortality being the marker of the unfavorable prognosis is published.

I. Vakalyuk and N. Virstyuk found the effectiveness of the influence of median-dose statin therapy on the serum lipid profile in patients with stable coronary heart disease, combined with non-alcoholic fatty liver disease at the stage of steatosis and proved that it was advisable to prescribe continued statin therapy using rosuvastatin at a dose of 20.0 mg per day for such patients with the aim to provide the most effective and stable blood lipid spectrum monitoring.

The team of scientists headed by I. Chohey, which studied the dynamics of *Staphylococcus aureus* antibiotic resistance to fluoroquinolones in vitro, found that relatively low resistance and relatively high sensitivity made it possible to recommend the use of fluoroquinolones as the empirical treatment of the infections caused by *S. aureus*, however, required strict compliance with the rules of rational use of medicines.

O. Syzon and M. Dashko, investigating the peculiarities of changes of main indicators in acne patients systemic immunity and their dependence on clinical forms of dermatosis course, proved that in patients with acne there were changes of the parameters of systemic immunity, which testified about the formation of secondary immunodeficiency by T-cell link and the adequate response of the humoral immunity. The researchers noted the link between the nature of changes of the systemic immunity parameters and clinical variants of conventional forms of acne disease, which justifies the differentiated prescribing of the immunosuppressive agents in the complex treatment of such patients.

M. Abrahamovych and M. Farmaha in the article "Clinical markers of the syntropic comorbid lesions of the circulatory system in patients with liver cirrhosis" argue: if a patient of middle or elderly age complains of pain and/or heaviness in the left hypochondrium, has no liver cirrhosis of hepatitis C or hepatitis C and B viral etiology, "caput medusae" and swelling of the lower extremities are absent, patient has normal or lower than normal body mass index, icteric skin and sclera, weakened heart tones, - cardiomyopathy can be assumed. If a patient of young or mature age complains of pain and/or heaviness in the left hypochondrium, nausea, in case of liver cirrhosis duration for more than three years, with the presence of esophageal varicose veins bleeding in the anamnesis, cirrhosis of hepatitis B viral etiology, telangioectasia, ascites, "caput medusae", edema of the lower extremities, hepato- and splenomegaly, - arterial hypotension can be suspected. The authors argue that the inclusion of the listed clinical markers during the examination of patients with liver cirrhosis will make it possible to form the risk groups regarding the presence of the corresponding syntropic comorbid lesion of the cardiovascular system, to examine the patient properly and to determine the correct treatment tactics.

The first notice of V. Dadayan, devoted to the study of the efficiency of paraumbilical trocar hernias alloplasty methods, combined with diastasis recti, taking into account the risk factors of their relapse, proved that the best results of surgical treatment were achieved using the sublay technique with the elimination of diastase use.

In the section " Literature review, clinical cases description," the article of N. Drobinska and co-authors "Peculiarities of calcium-phosphorus metabolism and bone state in patients with liver cirrhosis: diagnosis and principles of differential treatment (literature review and clinical case description)", in which the authors affirmed that the study of calcium-phosphorus exchange and bone tissue state in patients with liver cirrhosis requires the use of diagnostic methods that would be safe and informative, applied at any stage of the disease, would help in choosing the therapeutic tactics, is published.

A. Kens and A.-M. Kens described malignant neurofibroma (neurogenic sarcoma) of the breast, which was difficult to diagnose. Expressed macroscopic tumor polymorphism during histological examination may explain the discrepancies in the evaluation of the tumor by the results of the study of biopsies.

Accepted for printing are works in Ukrainian, Russian, English, German. The circulation of the journal will make possible to convey the information to all who need it.

We invite everyone to participate in our project. Looking 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**



М. І. Швед, О. Л. Сидоренко, Н. М. Ковбаса

Тернопільський державний медичний університет
імені І. Я. Горбачевського

Особливості клінічного перебігу гострого періоду інфаркту міокарда у хворих із фібриляцією передсердь і їх вплив на кардіогемодинаміку та прогност

Вступ. Однією з основних нозологічних форм ішемічної хвороби серця, що найчастіше призводить до інвалідизації і смерті хворих, є гострий інфаркт міокарда (ІМ), який часто поєднується з суправентрикулярними та шлуночковими аритміями. Порушення ритму можуть супроводжуватись змінами центральної і периферійної гемодинаміки та є одними з визначальних чинників прогнозу виживання таких хворих.

Фібриляція передсердь (ФП) – найпоширеніша тахіаритмія у хворих на ІМ (5,0–23,0 %)[4, 6]. Майже у 10,0 % хворих на гострий ІМ пароксизмальна або персистивна форма аритмії є його ускладненням, а в решті випадків ІМ виникає за наявності хронічної ФП [6]. Поєднання ІМ з ФП характеризується порушенням внутрішньосерцевої гемодинаміки, а саме – за гострої лівошлуночкової недостатності зникає передсердний компонент ударного об'єму, скорочується тривалість діастолі, зменшується серцевий викид, а виникнення турбулентних потоків провокує утворення тромбів [2]. Таким чином, асоціація ФП з ІМ зумовлює виникнення життєво небезпечних ускладнень – утричі частіше фіксують набряк легень [1] та в 1,5 разу – ризик виникнення кардіогенного шоку [2, 12, 13], майже удвічі зростає ризик ішемічного інсульту й системних емболій, на 4,7 % збільшується частота великих кровотеч [3, 5, 14].

Перебіг, лікування і подальший прогноз хворих на гострий ІМ, ускладнений шлуночковими порушеннями ритму, вивчені усебічно [10]. Натомість надшлуночкові аритмії, зокрема ФП, досліджені недостатньо мірою.

Мета дослідження. З'ясувати особливості клінічного перебігу гострого періоду інфаркту міокарда у хворих із фібриляцією передсердь та її вплив на кардіогемодинаміку і прогноз.

Матеріали й методи дослідження. Упродовж 2014–2017 рр. обстежено 116 хворих на гострий ІМ та неклапанну форму ФП, що лікувалися в кардіологічному відділенні Тернопільської університетської лікарні. Вік хворих становив від 38 до 85 років, у середньому $65,82 \pm 10,51$ року. Серед досліджуваного контингенту переважали чоловіки (69,9 %), жінки становили 30,1 %. Діагноз верифікували згідно з рекомендаціями ESC [7–9].

Хворі на ІМ в поєднанні з ФП (66 пацієнтів) увійшли в дослідну групу. Цю групу поділено на дві підгрупи за тривалістю ФП: перша – 42 пацієнти з гострим ІМ й аритмією, що виникла після гострої ішемії міокарда, друга – 24 пацієнти з ІМ та постійною формою ФП. Пацієнти з ІМ без ФП (50 хворих) утворили контрольну групу.

Діагноз верифікували за допомогою клінічних, лабораторних та інструментальних методів дослідження. Лабораторні методи включали: загальний аналіз крові з визначенням умісту еритроцитів, гемоглобіну, швидкості осідання еритроцитів, тромбоцитів, гематокриту, лейкоцитарної формули; біохімічне дослідження крові – МВ-фракція креатинфосфокінази (КФК-МВ) – проводили за допомогою автоматичного біохімічного аналізатора Cobasintegra 400 plus фірми Roche (Швейцарія). Результат умісту КФК-МВ $>25,0$ Од/л вважався позитивним, що свідчило про високий ризик ушкодження міокарда. Кількісне визначення біомаркера некрозу міокарда – тропоніну Т здійснювали за допомогою електрохемілюмінесцентного біохімічного аналізатора Elecsys 2010 фірми Roche Hitachi (Швейцарія). Результат тропонінового тесту $>14,0$ нг/л вважався позитивним, що вказувало на високий ризик ушкодження серцевого м'яза. Показники насичення артеріальної крові киснем (SpO_2) визначали пульсоксиметром у спокої.

Електрокардіографічне обстеження реєстрували з використанням шестиканального електрокардіографа фірми «ЮТАС» у 12 стандартних відведеннях, а також відведеннях W. Nehb та AVL – W. Nehb.

Параметри центральної і периферійної гемодинаміки визначали за допомогою ехокардіоскопії (ЕхоКС) у доплерівському режимі на апараті PhilipsHD11XE, номер датчика S 4-2. Оцінювали розмір лівого передсердя (ЛП, см) і його об'єм (см³), діаметр аорти (Ао, см), кінцевий діастолічний розмір лівого шлуночка (КДР ЛШ, см), розмір правого шлуночка (ПШ, см), товщину задньої стінки лівого шлуночка (ЗСЛШ, см), товщину міжшлуночкової перегородки (МШП, см), фракцію викиду лівого шлуночка (ФВ, %), тиск у легеневій артерії (мм рт. ст.), ділянки гіпокінезії та акінезії, дискінезії. Межі норм показників ехокардіоскопії і ступені їх відхилення від норми визначали згідно з American Society of Echocardiography (2007) [11], беручи до уваги різні нормативні величини для чоловіків і жінок.

Виявляли пароксизмальну форму ФП холтерівським монітуванням ЕКГ апаратом CardioTensN2002/СТ, серія 102198.

У всіх випадках комплексне обстеження і лікування хворих проводили після отримання письмової згоди від них, згідно з принципами Гельсінкської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину, а також відповідними законами України.

Отримані результати опрацьовували статистично за допомогою пакета статистичних програм Statistica 10.0 та програми Microsoft Excel-2013. Результати представлені як $M \pm m$, де M – середнє арифметичне показника, m – похибка середнього квадратичного відхилення. Для оцінки даних застосовували непараметричні методи статистики – U-test Н. В. Mann, D. R. Whitney для порівняння показників у двох групах ($p < 0,05$).

Результати дослідження та їх обговорення. Серед хворих на ІМ з ФП її постійний тип виявлено у 27,3 % пацієнтів, тривало персистивний – у 4,5 %, персистивний перебіг – майже у половини (43,9 %) хворих і пароксизмальний – у решти (24,2 %) обстежених (рис. 1).

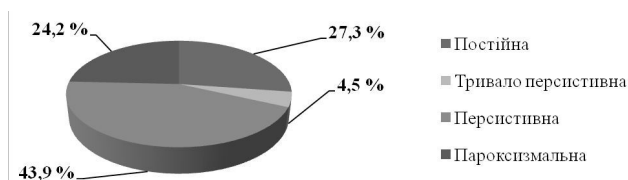


Рис. 1. Поділ пацієнтів з ІМ залежно від типу ФП (дослідна група, $n = 66$).

У більшості хворих дослідної групи (63,6 %) ФП зафіксовано після гострої ішемії міокарда, а у 36,4 % пацієнтів ІМ виникав за наявності тривалого анамнезу цієї аритмії. Найчастішими формами ФП були тахісistolічна (69,7 %), нормо- і брадисistolічна – відповідно у 15,2 і 15,0 % хворих (рис. 2).

Щодо тривалості ФП розподіл був таким: до 1 доби – 24,2 %, 1–5 діб – 25,8 %, 6–10 діб – 15,2 %, більше 10 діб – 4,5 %. Серед пацієнтів із постійним типом цього порушення ритму в 19,7 % обстежених тривалість анамнезу аритмії становила 1–5 років, у 7,6 % ФП – 6–10 років, у 3,1 % пацієнтів – більше 10 років.

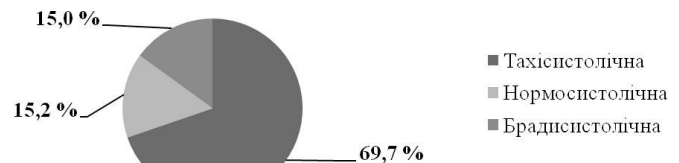


Рис. 2. Поділ пацієнтів з ІМ залежно від форми ФП (дослідна група, $n = 66$).

Серед пацієнтів дослідної групи та групи контролю (ІМ без ФП) переважав ІМ зі зубцем Q і становив відповідно 71,2 і 84,0 %, тоді як ІМ без зубця Q спостерігався рідше (28,8 і 16,0 %). За топікою ураження в обох групах діагностовано майже однакову частку передніх ІМ – 57,8 і 58,0 %. Частка заднього ІМ була трохи нижчою і становила 36,4 % у пацієнтів із ФП та 38,0 % у контрольній групі, при цьому циркулярний ІМ діагностували частіше за наявності супутньої аритмії (дослідна група) – 4,5 %, ніж без неї (2,0 %). У пацієнтів дослідної групи ІМ був повторним у 24,2 % хворих, тоді як у обстежених без ФП – у 14,0 % (табл. 1).

Таблиця 1

Клінічна характеристика пацієнтів із гострим інфарктом міокарда

Характеристика ІМ	Дослідна група (ІМ+ФП), ($n = 66$)	Контрольна група (ІМ), ($n = 50$)
Тип ІМ		
ІМ із зубцем Q	71,2 %	84,0 %
ІМ без зубця Q	28,8 %	16,0 %
Локалізація ІМ		
Передній	57,6 %	58,0 %
Задній	36,4 %	38,0 %
Циркулярний	4,5 %	2,0 %
Поширення на правий шлуночок	1,5 %	2,0 %
Анамнез ІМ		
Первинний	75,8 %	86,0 %
Повторний	24,2 %	14,0 %

Характеризуючи ехокардіографічні показники в порівнюваних групах, виявили достовірні відмінності розмірів аорти, лівого передсердя, правого шлуночка, кінцево-діастолічного розміру та фракції викиду лівого шлуночка (табл. 2).

З'ясовано, що у пацієнтів, у яких ішемія міокарда виникала за наявності хронічної форми ФП, були достовірно більші розміри Ао ($3,73 \pm 0,41$ см проти $3,41 \pm 0,44$ см, $p < 0,01$), ЛП ($4,49 \pm 0,42$ см проти

3,59 ± 0,42 см, $p < 0,001$), лівого (5,40 ± 0,63 см проти 4,90 ± 0,50 см, $p < 0,01$) та правого шлуночків (2,46 ± 0,55 см проти 2,11 ± 0,50 см, $p < 0,05$), ніж у пацієнтів лише з гострим ІМ. Зауважмо, що ФВ лівого шлуночка була статистично нижчою у пацієнтів із постійною ФП та ІМ (40,48 ± 7,57 см проти 46,40 ± 6,34 см, $p < 0,01$), а також систолічна дисфункція лівого шлуночка виникала частіше (у 62,5 %, $p = 0,013$), ніж у хворих інших груп.

Таблиця 2

Ехокардіографічні показники у пацієнтів з інфарктом міокарда, включених у дослідження (n = 116)

Показник	ІМ, n = 50	ІМ + ФП, n = 42	ІМ + постійна ФП, n = 24
Ао, см	3,41±0,44	3,42±0,45	3,73±0,41**
ЛП, см	3,59±0,42	3,67±0,67	4,49±0,42***
КДР ЛШ, см	4,90±0,50	5,13±0,62	5,40±0,63**
ТМШП, см	1,16±0,18	1,08±0,16	1,20±0,30
ТЗСЛШ, см	1,14±0,13	1,11±0,17	1,17±0,18
ФВ, %	46,40±6,34	44,22±8,27	40,48±7,57**
ПШ, см	2,11±0,50	2,24±0,50	2,46±0,55*

Примітки: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ порівняно з групою гострого ІМ.

Таким чином, наявність постійної форми ФП у хворих на гострий ІМ спричиняє ремоделювання лівих камер серця з виникненням дилатації і зменшення скоротливої здатності лівого шлуночка, що супроводжується погіршенням коронарного резерву міокарда, зниженням толерантності до фізичних навантажень і наростанням важкості серцевої недостатності.

Виявлені порушення кардіогемодинаміки у хворих на ІМ в поєднанні з ФП суттєво впливають на спектр післяінфарктних ускладнень у цієї категорії хворих. Так, на шпитальному етапі найчастіше виникали кардіогенний шок (21,2 % проти 2,0 %, $p = 0,017$), серцева астма (22,0 і 31,8 %), гостра аневризма лівого шлуночка (34,0 і 35,0 %), тромбоемболія (8,0 і 13,6 %) та епістенокардитний перикардит (40,0 і 40,9 %) (рис. 3).

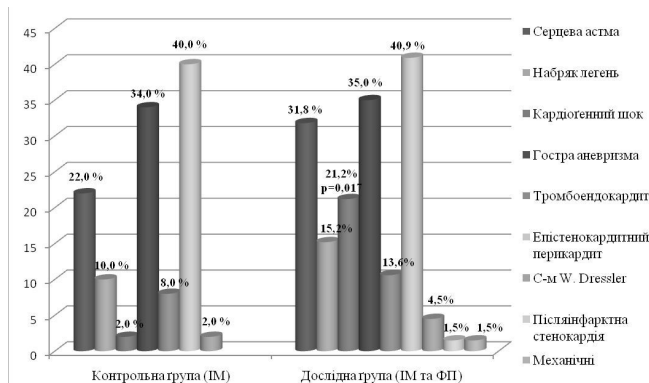


Рис. 3. Частота виникнення ускладнень серед пацієнтів з ІМ (контрольна група, n = 50; дослідна група, n = 66).

Зазначмо, що такі ускладнення, як рання післяінфарктна стенокардія, механічні (розрив вільної стінки лівого шлуночка, міжшлуночкової перегородки, відірвання сосочкових м'язів) у контрольній групі не спостерігались узагалі. Зауважмо також, що статистичної різниці в показниках частоти виникнення згаданих ускладнень між досліджуваними групами не виявлено (рис. 3).

Виникнення ФП за наявності гострого ІМ чи її попередній тривалий анамнез до появи некрозу міокарда свідчать не лише про високу ймовірність появи загрозливих для життя порушень ритму серця, але й про посилення проявів хронічної серцевої недостатності, виникнення гострої серцевої недостатності, що супроводжується гіршим шпитальним прогнозом [1].

У структурі аритмій хворих обох груп переважала шлуночкова екстрасистолія (19,7 і 20,0 %) (табл. 3). Зафіксовано, що за умов поєднання ІМ із ФП достовірно частіше виникали порушення провідності, а саме – гостра повна атріовентрикулярна блокада (15,2 проти 2,0 %, $p = 0,014$) та гостра повна блокада лівої ніжки пучка В. Гіса (ЛНПГ) (18,2 проти 2,0 %, $p = 0,014$), ніж у пацієнтів без супутньої ФП. Слід зазначити, що такі порушення ритму, як фібриляція шлуночків, пароксизмальна шлуночкова тахікардія у хворих контрольної групи не спостерігались, на відміну від пацієнтів із гострим ІМ та ФП. Проте достовірної різниці в показниках частоти виникнення цих аритмій між групами не виявлено (див. табл. 3).

Таблиця 3

Порушення серцевого ритму у пацієнтів із гострим інфарктом міокарда та фібриляцією передсердь

Аритмія	ІМ, n = 50	ІМ + ФП, n = 66
Синусна брадикардія	8,0 %	10,6 %
Синусна тахікардія	32,0 %	7,6 % *
Суправентрикулярна екстрасистолія	16,0 %	13,6 %
Шлуночкова екстрасистолія	20,0 %	19,7 %
Атріовентрикулярна блокада 1-го ступеня	8,0 %	6,1 %
Атріовентрикулярна блокада 2-го ступеня	8,0 %	3,0 %
Атріовентрикулярна блокада 3-го ступеня	2,0 %	15,2 % **
Блокада ЛНПГ	2,0 %	18,2 % **
Блокада правої ніжки пучка В. Гіса	4,0 %	7,6 %
Суправентрикулярна тахікардія	2,0 %	1,5 %
Шлуночкова тахікардія	-	1,5 %
Фібриляція шлуночків	-	6,1 %

Примітки: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ порівняно з групою гострого ІМ.

За результатами дослідження серед пацієнтів контрольної групи летальних випадків у стаціонарі не зафіксовано, тоді як серед пацієнтів, у яких ішемія міокарда виникала в поєднанні з ФП, летальність

становила 7,6 % ($p = 0,048$). Рецидив ІМ у цій групі виник у 3,0 % хворих, а у пацієнтів контрольної групи – у 4,0 %.

Також констатовано, що серед пацієнтів дослідної групи смертність впродовж шести місяців після виписування становила 7,6 %, а після шести місяців до одного року спостереження помирали ще стільки ж осіб (7,6 %, $p = 0,004$). Серед пацієнтів контрольної групи впродовж шести місяців після виписування наставала смерть у 6,1 % обстежених, а подальше спостереження в наступному півріччі підтвердило, що ніхто з цієї групи не помер (рис. 4).

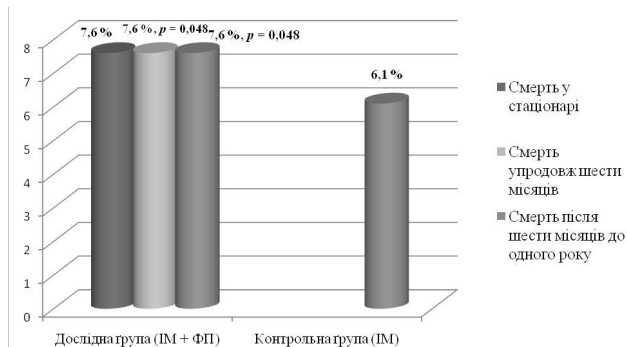


Рис. 4. Смертність впродовж 12 місяців після ІМ серед пацієнтів з ІМ (контрольна група, $n = 50$; дослідна група, $n = 66$).

Таким чином, поєднання ФП з гострим ІМ має взаємно обтяжливий вплив на клінічний перебіг і призводить до підвищення ризику летальності і смерті впродовж шести місяців після виписування, серед хворих із самостійною гострою ішемією міокарда. Такий коморбідності властивий важчий перебіг гострого періоду ІМ з частішим виникненням ускладнень, нестабільністю гемодинаміки, порушенням провідності й патологічним післяінфарктним ремоделюванням серця. Так, у хворих на ІМ, ускладнений виникненням ФП, спостерігали такі ускладнення, як кардіогенний шок, повна атріовентрикулярна блокада, що призводило до частішої летальності цього контингенту пацієнтів.

Висновки. Постійна форма фібриляції передсердь у хворих із гострим інфарктом міокарда спричиняє ремоделювання лівих камер серця з появою дилатації і зменшенням скоротливої здатності лівого шлуночка, що зумовлювало більш часте виникнення таких ускладнень, як кардіогенний шок, гостра серцева недостатність, аритмії, та зростання частоти ранньої шпитальної летальності. За поєднання інфаркту міокарда з фібриляцією передсердь достовірно частіше виникають гемодинамічно значущі порушення провідності, а саме – гостра повна атріовентрикулярна блокада та прогностично несприятливі блокади, зокрема, гостра повна блокада лівої ніжки пучка В. Гіса.

Список літератури

- Жарінов ОЙ, Сороківський МС, Черняга-Ройко УП. Оцінка ризику та невідкладне лікування фібриляції передсердь у хворих на гострий інфаркт міокарда. Медицина неотложных состояний. 2006;3(4):47–51 (Zhari-nov OY, Sorokivskiy MS, Cherniaha-Roiko UP. Risk assessment and emergency treatment of atrial fibrillation in patients with acute myocardial infarction. Emerg Med. 2006;3(4):47-51).
- Жарінов ОЙ, Сороківський МС, Файник АФ, Павлик СС. Миготлива аритмія у хворих з гострим інфарктом міокарда: патогенез, клінічний перебіг, лікування. Український кардіологічний журнал. 2003;2:118–123 (Zhari-nov OY, Sorokivskiy MS, Fainyk AF, Pavlyk SS. Atrial fibrillation in patients with acute myocardial infarction: pathogen-esis, clinical course, treatment. Ukrainian Journal of Cardiology. 2003;2:118-123).
- Ковбаса НМ, Сидоренко ОЛ. Ризик тромбоемболічних і геморагічних ускладнень при фібриляції передсердь у хворих на інфаркт міокарда. Тези доп. Всеукр. наук.-практ. конф. «Жіноче здоров'я: Імплементація сучасних протоколів в клінічну практику». Тернопіль; 2016: С. 78–79 (Kovbasa NM, Sydorenko OL. The risk of thromboem-bolic and hemorrhagic complications in case of atrial fibrillation in patients with myocardial infarction. In.: Collection of materials of the All-Ukrainian scientific and practical conference Women's health: Implementation of modern protocols in clinical practice: Thesis. Ternopil, 2016. P. 78-79).
- Ковбаса НМ, Сидоренко ОЛ. Порівняльна характеристика хворих на інфаркт міокарда з фібриляцією передсердь. Тези доп. Всеукр. наук.-практ. конф. «Жіноче здоров'я: Імплементація сучасних протоколів в клінічну практику». Тернопіль; 2016: 80–81 (Kovbasa NM, Sydorenko OL. Comparative characteristics of patients with myocardial infar-ction with atrial fibrillation. In.: Collection of materials of the All-Ukrainian scientific and practical conference "Women's health: implementation of modern protocols in clinical practice". Thesis. Ternopil, 2016. P. 80-81).
- Ковбаса НМ, Сидоренко ОЛ. Профіль ризику госпітальної смертності при фібриляції передсердь у хворих а інфаркт міокарда. Український кардіологічний журнал, дод. 3: Матеріали XVII Національного конгресу кардіоло-гів України: тези доп. Київ, 2016. С. 148 (Kovbasa NM, Sydorenko OL. Profile risk of hospital mortality in patients with atrial fibrillation and myocardial infarction. Ukrainian Journal of Cardiology, Annex 3: Materials XVII National Congress of Cardiologists of Ukraine: Thesis. Kyiv, 2016. P. 148).
- Сороківський МС, Жарінов ОЙ, Тумак ІМ, Черняга-Ройко УП. Поширеність та клінічний перебіг фібриляції передсердь у хворих з гострим інфарктом міокарда. Український кардіологічний журнал. 2005;2:19–24 (So-rokivskiy MS, Zharinov OY, Tumak IM, Cherniaha-Roiko UP. Prevalence and clinical course of atrial fibrillation in patients with acute myocardial infarction. Ukrainian Journal of Cardiology. 2005;2:19-24).
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B et al. ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J. 2016;38:2893-2962. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw210>
- Roffi M, Patrono C, Collet J-P, Marco CM, Andreotti VF et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Eur Heart J. 2016;3:267-315. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv320>

9. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci Ch, Bueno H et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2018;2:119-177. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393>
10. Piori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J et al. ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J*. 2015;41:2793-2867. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv316>
11. Reeves ST, Glas KE, Eltzhig H, Mathew JP, Rubenson DS, Hartman GS et al. Guidelines for Performing a Comprehensive Epicardial Echocardiography Examination: Recommendations of the American Society of Echocardiography and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists. *J Am Soc Echocardiogr*. 2007;20(4):427-437. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2007.01.011>
12. Pizzetti F, Turazza F, Franzosi M, Barlera S, Ledda A, Maggioni A et al. Incidence and prognostic significance of atrial fibrillation in acute myocardial infarction: the GISSI-3 data. *Heart*. 2001;86(5):527-532. <https://doi.org/10.1136/heart.86.5.527>
13. Rathore SS, Berger AK, Weinfurt KP, Schulman KA, Oetgen WJ, Gersh BJ et al. Acute myocardial infarction complicated by atrial fibrillation in the elderly: prevalence and outcomes. *Circulation*. 2000;101(9):969-974. PMID:10704162. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.101.9.969>
14. Lopes RD, Li L, Granger CB, Wang TY, Foody JM, Funk M et al. Atrial Fibrillation and Acute Myocardial Infarction: Antithrombotic Therapy and Outcomes. *Am J Med*. 2012;125(9):897-905. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2012.04.006>

Стаття надійшла до редакції журналу 17 грудня 2017 р.

Особливості клінічного перебігу гострого періоду інфаркту міокарда у хворих із фібриляцією передсердь і їх вплив на кардіогемодинаміку та прогноз

М. І. Швед, О. Л. Сидоренко, Н. М. Ковбаса

Вступ. Фібриляція передсердь (ФП) – найпоширеніша тахіаритмія у хворих на інфаркт міокарда.

Мета. Вивчити особливості клінічного перебігу гострого періоду інфаркту міокарда у хворих із фібриляцією передсердь і їх вплив на кардіогемодинаміку та прогноз.

Матеріали й методи. Обстежено 116 хворих на гострий інфаркт міокарда та неклапанну форму фібриляції передсердь, розподілених на дві групи: дослідну – хворі на інфаркт міокарда в поєднанні з фібриляцією передсердь (66) і контрольну – хворі на інфаркт міокарда без фібриляції передсердь (50).

Результати. Аналіз даних показав, що фібриляція передсердь у пацієнтів із гострим інфарктом міокарда спричиняє ремоделювання камер серця з виникненням дилатації аорти ($3,73 \pm 0,41$ см, $p < 0,01$), лівого передсердя ($4,49 \pm 0,42$ см, $p < 0,001$), правого ($2,46 \pm 0,55$ см, $p < 0,05$) та лівого шлуночків ($5,4 \pm 0,63$ см, $p < 0,01$) зі зниженням скоротливої здатності останнього (фракція викиду $40,48 \pm 7,57$ %, $p < 0,01$). Це призводить до виникнення ускладнень інфаркту міокарда, а саме, серед обстежених дослідної групи достовірно частіше наставав кардіогенний шок (21,2 %, $p = 0,017$) і порушувалася провідність: гостра повна блокада лівої ніжки пучка В. Гіса (18,2 %, $p = 0,014$) і гостра повна атріовентрикулярна блокада (15,2 %, $p = 0,014$). При цьому летальність на стаціонарному етапі лікування була найвищою серед обстежених, у яких ішемія міокарда виникала в поєднанні з фібриляцією передсердь і становила 7,6 % ($p = 0,048$) спостережених.

Висновки. Таким чином, асоціація фібриляції передсердь з інфарктом міокарда характеризується важчим перебігом гострого періоду з частішими ускладненнями, нестабільністю гемодинаміки, порушенням провідності й патологічним післяінфарктним ремоделюванням серця, що спричинює вищу летальність і є маркером несприятливого прогнозу.

Ключові слова: інфаркт міокарда, фібриляція передсердь, клінічний перебіг, прогноз.

Features of Clinical Course of Acute Period of Myocardial Infarction in Patients with Atrial Fibrillation and Their Influence on Cardiac Hemodynamics and Prognosis

M. Shved, O. Sydorenko, N. Kovbasa

Introduction. Atrial fibrillation (AF) is a major public health problem and causes significant financial costs for the health system.

Aim. To establish the peculiarities of the clinical course of acute myocardial infarction period in patients with atrial fibrillation and its effect on cardiac hemodynamics and prognosis.

Materials and methods. 116 patients with acute myocardial infarction (MI) and non-valvular form of atrial fibrillation, with an average age of 65.82 ± 10.51 years, were examined. Diagnosis was verified according to ESC guidelines (2016). Patients were divided into two groups: the experimental group consisted of patients with MI in combination with AF (66 patients) and the control group - patients with MI without AF (50 patients). Parameters of central and peripheral hemodynamics were determined using doppler echocardiography on the device Philips HD11HE, sensor number S 4-2.

Results. The analysis of the data showed that AF in patients with acute MI causes remodeling of the chambers of the heart with the development of aortic dilatation (3.73 ± 0.41 cm, $p < 0.01$), left atrium (4.49 ± 0.42 cm, $p < 0.001$), right (2.46 ± 0.55 cm, $p < 0.05$) and left ventricles (5.4 ± 0.63 cm, $p < 0.01$) with the decrease of the contractile capacity of the latter (ejection fraction - 40.48 ± 7.57 %, $p < 0.01$). In turn, it leads to complications of MI, namely, among the surveyed experimental group, cardiogenic shock (21.2 %, $p = 0.017$) was significantly more common than in patients without arrhythmias (2.0 %) and conduction impairment: acute complete blockade of left bundle branch block (18.2 % vs. 2.0 %, $p = 0.014$) and acute complete atrioventricular blockade (15.2 % vs. 2.0 %, $p = 0.014$). It was found that lethality at the inpatient stage of treatment was the highest among those surveyed, in which myocardial ischaemia arose in association with AF and amounted to 7.6 % ($p = 0.048$) of the observed.

Conclusions. Thus, the association of atrial fibrillation with myocardial infarction is marked by the heavier course of the acute period with more frequent development of complications, instability of hemodynamics, conduction disturbances, and pathological post-infarctionventricular remodeling of the heart, which leads to higher mortality and serves as a marker for an unfavorable prognosis.

Keywords: myocardial infarction, atrial fibrillation, clinical course, prognosis.



І. І. Вакалюк, Н. Г. Вірстюк

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

Ефективність впливу середньодобової статинотерапії на показники ліпідного спектра крові у хворих на стабільну ішемічну хворобу серця, поєднану з неалкогольною жировою хворобою печінки у стадії стеатозу

Вступ. Дисліпідемія вважається одним із основних чинників ризику виникнення атеросклерозу і, як наслідок, серцево-судинних захворювань [1]. Своєю чергою, незаперечним є факт, що печінка відіграє провідну роль у патогенезі атерогенної дисліпідемії й одночасно виступає органом-мішенню, що призводить до виникнення неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) [7, 12]. Що більше, НАЖХП вважається додатковим компонентом метаболічного синдрому, оскільки асоціюється з основними його проявами – абдомінальним ожирінням, цукровим діабетом 2-го типу, вторинною атерогенною дисліпідемією [9]. Крім цього, неалкогольний жировий гепатоз і неалкогольний стеатогепатит є безпосередніми чинниками серцево-судинного ризику незалежно від вмісту холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) у сироватці крові [3, 14]. З'ясовано, що загальна смертність пацієнтів із НАЖХП зумовлена насамперед зростанням частки серцево-судинної смертності [11, 12].

Із огляду на це, найбільш доцільною для лікування дисліпідемії є статинотерапія, що не тільки забезпечує зменшення вмісту в сироватці крові ХС ЛПНЩ і тригліцеридів (ТГ), збільшення вмісту холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ), але й позитивно впливає на стан ендотелію завдяки плейотропним ефектам [2]. Низка рандомізованих досліджень (GREACE, REVERSAL, ASTEROID) визначила ефективність і безпечність застосування аторвастатину та розувастатину завдяки стабілізації або й зменшенню атеросклерозних бляшок у вінцевих артеріях [8, 11]. Проте відомо, що гіполіпідемічні засоби здатні негативно впливати на стан печінки. Окрім цього, наявність атерогенної дисліпідемії також призводить до порушення функцій печінки [4].

Таким чином, важливо продовжувати пошук адекватного гіполіпідемічного лікування, яке б поєднувало достатню ефективність щодо корекції дисліпідемії з урахуванням стадії НАЖХП та індивідуальної переносимості лікарських засобів у хворих на стабільну ішемічну хворобу серця (ІХС) з коморбідною НАЖХП.

Мета дослідження. Оцінити ефективність впливу середньодобової статинотерапії на показники ліпідного спектра крові у хворих на стабільну ішемічну хворобу серця, поєднану з неалкогольною жировою хворобою печінки у стадії стеатозу.

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 та відповідними законами України, у рандомізований спосіб із попередньою стратифікацією за наявністю стабільної ІХС II чи III функціональних класів після перенесеного понад три місяці тому гострого коронарного синдрому, а також НАЖХП, у дослідження включено 249 хворих (81 жінка, 168 чоловіків, середній вік $54,2 \pm 5,3$ року), які проходили обстеження і лікування в обласному клінічному кардіологічному диспансері та центральній міській клінічній лікарні м. Івано-Франківська.

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» [1]. Діагноз НАЖХП поставлено відповідно до наказу Міністерства охорони здоров'я України № 826 від 06.11.2014 р.

«Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги: неалкогольний стеатогепатит» [6], Адаптованої клінічної настанови «Неалкогольна жирова хвороба печінки» [5], згідно з рекомендаціями Європейської асоціації з вивчення печінки (EASL), Європейської асоціації з вивчення діабету (EASD), Європейської асоціації з вивчення ожиріння (EASO) [10].

Ліпидограму досліджували за стандартними лабораторними методиками. Вміст загального холестерину (ЗХ), ТГ і ХС ЛПВЩ у плазмі крові визначали фотоколориметричним методом у модифікації Karl T. Libermann – Н. Burchard із використанням наборів реактивів «Вітал» (Росія). Уміст ХС ЛПНЩ обчислювали за формулою William Friedewald: $\text{ХС ЛПНЩ} = \text{ЗХ} - (\text{ХС ЛПВЩ} + \text{ТГ}/2,2)$ [13], коефіцієнт атерогенності (КА) – за формулою $\text{КА} = (\text{ЗХ} - \text{ХС ЛПВЩ}) : \text{ХС ЛПВЩ}$.

За результатами детального клінічно-лабораторного та інструментального обстеження хворих, залежно від наявності НАЖХП, стратифіковано на дві групи: 160 осіб без НАЖХП (І група) та 89 осіб із НАЖХП у стадії стеатозу (ІІ група). Контрольну групу сформували 20 практично здорових осіб, зіставних за статтю і віком.

Усі залучені до дослідження хворі дотримувались рекомендацій щодо модифікації способу життя, а саме – дієтотерапії й індивідуального режиму зростаючих фізичних навантажень залежно від терміну після перенесеного гострого коронарного синдрому й толерантності до фізичних навантажень, а також згідно з клінічними протоколами, стандартного лікування, що включало β -адреноблокатори, нітрати пролонгованої дії, антагоністи кальцію, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту чи сартани (за потреби), антиагреганти і статини. Залежно від

призначеного гіполіпідемічного лікарського засобу та його дози хворих обох груп поділено на підгрупи. Серед хворих І групи виділили: підгрупу ІА ($n = 98$) – пацієнти, які вживали розувастатин дозою 20,0 мг/добу внутрішньо; підгрупу ІБ ($n = 62$) – хворі, яким призначено аторвастатин дозою 40,0 мг/добу внутрішньо. Серед хворих ІІ групи виділили: підгрупу ІІА ($n = 38$) – хворі, які отримували розувастатин дозою 20,0 мг/добу внутрішньо; підгрупу ІІБ ($n = 34$) – пацієнти, яким призначено аторвастатин дозою 40,0 мг/добу внутрішньо; підгрупу ІІВ ($n = 17$) – хворі, які вживали аторвастатин дозою 20,0 мг/добу внутрішньо.

Гіполіпідемічну ефективність середньодобової статинотерапії оцінювали через три й шість місяців лікування порівняно з показниками ліпидограми до лікування.

Отримані результати статистично опрацьовували за допомогою програмного забезпечення – табличного процесора Microsoft Excel і пакета прикладних програм Statistica v. 10.0 StatSoft, USA. Вірогідність розбіжності середніх значень оцінювали за допомогою парного t -критерію Стюдента. Середні значення подані у вигляді ($M \pm m$), де M – середнє значення показника, m – стандартна похибка середнього. Результати вважали статистично достовірними, якщо $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. Констатовано, що порушення ліпідного обміну в обстежених хворих на стабільну ІХС відповідали ІІБ типу дисліпідемії за Д. Фредріксоном. Що більше, за наявності НАЖХП зміни ліпидограми були більш значущі. Зокрема, вміст ЗХ в сироватці крові у хворих І групи був більшим на 14,9 %, ніж у контрольній групі ($p < 0,05$) (табл. 1). У ІІ групі цей показник переважав показник контрольної групи на 49,4 % ($p < 0,05$) (табл. 2).

Таблиця 1

Динаміка показників ліпідного спектра крові під впливом гіполіпідемічного лікування у хворих на стабільну ішемічну хворобу серця без неалкогольної жирової хвороби печінки (n ; $M \pm m$; p)

Показники, одиниці вимірювання	Контрольна група ($n = 20$)	Показники ліпідного спектра крові до і після гіполіпідемічного лікування				
		До лікування	Через 3 місяці		Через 6 місяців	
			ІА група ($n = 98$)	ІБ група ($n = 62$)	ІА група ($n = 98$)	ІБ група ($n = 62$)
ЗХ, ммоль/л	4,37±0,02	5,02±0,06 *	4,28±0,05 §	4,63±0,03*	3,96±0,02 §	4,36±0,04 §
Δ			-0,74	-0,39	-1,06	-0,66
ТГ, ммоль/л	1,23±0,03	1,96±0,06 *	1,63±0,04 *§	1,82±0,06 *	1,58±0,02*§	1,64±0,03*§
Δ			-0,33	-0,14	-0,35	-0,32
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	1,74±0,04	2,25±0,08 *	1,72±0,03 *§	1,98±0,15 *§	1,63±0,02 §	1,74±0,02 §¶
Δ			-0,53	-0,27	-0,62	-0,51
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,23±0,05	1,07±0,03 *	1,16±0,03 §	1,12±0,02 *	1,18±0,04 §	1,17±0,03
Δ			+0,09	+0,05	+0,11	+0,10
КА, ум. од.	2,53±0,12	3,69±0,27 *	2,68±0,16 §	3,14±0,18 *§	2,35±0,14 §¶	2,72±0,17 §¶
Δ			-1,01	-0,55	-1,34	-0,97

Примітки: * – достовірність різниці порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$); § – достовірність різниці після лікування порівняно з показниками до лікування ($p < 0,05$); ¶ – достовірність різниці через 6 місяців лікування порівняно з показником через 3 місяці лікування у групі ($p < 0,05$); Δ – різниця зміни показника у групі після лікування щодо показників до лікування.

Динаміка показників ліпідного спектра крові під впливом гіполіпідемічного лікування у хворих на стабільну ішемічну хворобу серця, поєднану з НАЖХП у стадії стеатозу (n ; $M \pm m$; p)

Показники, одиниці вимірювання	Контрольна група ($n = 20$)	Показники ліпідного спектра крові до і після гіполіпідемічного лікування						
		До лікування	Через 3 місяці			Через 6 місяців		
			ПА група ($n = 38$)	ПБ група ($n = 34$)	ПВ група ($n = 17$)	ПА група ($n = 38$)	ПБ група ($n = 34$)	ПВ група ($n = 17$)
ЗХ, ммоль/л	4,37±0,02	6,53±0,28*	4,36±0,06 §	5,30±0,09 *§	6,05±0,12 *	3,94±0,04 *§¶	4,38±0,03 §¶	5,36±0,08 *§¶
Δ			-2,17	-1,23	-0,48	-2,59	-2,15	-1,17
ТГ, ммоль/л	1,23±0,03	2,89±0,17*	1,68±0,02 *§	2,21±0,08 *§	2,64±0,14 *	1,62±0,02 *§	1,66±0,03 *§¶	2,23±0,07 *§¶
Δ			-1,21	-0,68	-0,25	-1,27	-1,23	-0,66
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	1,74±0,04	4,16±0,35*	1,76±0,03 §	3,08±0,26 *§	3,74±0,23 *§	1,72±0,02 §	1,86±0,08 §¶	3,09±0,24 *§¶
Δ			-2,40	-1,08	-0,42	-2,44	-2,30	-1,07
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,23±0,05	0,92±0,02*	1,12±0,02 §	1,08±0,02 *§	0,98±0,01 *	1,18±0,04 §	1,14±0,03 §	1,06±0,02 *§
Δ			+0,20	+0,16	+0,06	+0,26	+0,22	+0,14
КА, ум. од.	2,53±0,12	6,09±0,39*	2,89±0,14 *§	3,91±0,23 *§	5,17±0,32 *§	2,33±0,12 §	2,84±0,13 *§¶	4,05±0,28 *§¶
Δ			-3,20	-2,18	-0,92	-3,76	-3,25	-2,04

Примітки: * – достовірність різниці порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$); § – достовірність різниці після лікування порівняно з показниками до лікування ($p < 0,05$); ¶ – достовірність різниці через 6 місяців лікування порівняно з показником через 3 місяці лікування у групі ($p < 0,05$); Δ – різниця зміни показника у групі після лікування щодо показників до лікування.

Уміст ТГ був більшим, ніж у осіб контрольної групи в 1,6 разу (І група) та в 2,3 разу (ІІ група) відповідно ($p < 0,05$). Своєю чергою, вміст ХС ЛПНЩ у хворих І групи був вищим на 29,3 % за одночасного зменшення вмісту ХС ЛПВЩ на 13,0 % порівняно з відповідними показниками в осіб контрольної групи ($p < 0,05$). У хворих ІІ групи вміст ХС ЛПНЩ був більшим у 2,4 разу, ніж у осіб контрольної групи ($p < 0,05$). Уміст у крові ХС ЛПВЩ у хворих ІІ групи був меншим на 25,2 % порівняно з відповідним показником у здорових осіб контрольної групи ($p < 0,05$). Описані порушення ліпідного спектра крові зумовили характерні зміни КА. Зокрема, якщо у хворих І групи цей показник був більшим у 1,4 разу, ніж у осіб контрольної групи, то в ІІ групі хворих переважав відповідне його значення у контрольній групі в 2,4 разу ($p < 0,05$).

Дослідження динаміки показників ліпідного спектра крові упродовж трьох місяців лікування у хворих І групи показало перевагу гіполіпідемічного ефекту розувастатину 20,0 мг/добу над аторвастатином 40,0 мг/добу. У хворих ІА групи вже через три місяці терапії зафіксовано усунення дисліпідемічних порушень, яке характеризувалося зменшенням у сироватці крові вмісту ЗХ на 14,7 % ($p < 0,05$), ТГ – на 16,8 % ($p < 0,05$), ХС ЛПНЩ – на 23,6 % ($p < 0,05$) та збільшенням вмісту ХС ЛПВЩ на 8,4 % ($p > 0,05$) порівняно з показниками до лікування, що забезпечило досягнення їх цільового значення у 86 (87,8 %) випадках. Стійкий гіполіпідемічний ефект у хворих І групи утримувався весь період спостереження

і лікування. У хворих ІБ групи значущої позитивної динаміки змін ліпідограми досягнуто на шостому місяці лікування у 51 (82,3 %) випадку за умов зменшення вмісту в сироватці крові ЗХ на 13,1 % ($p < 0,05$), ТГ – на 16,3 % ($p < 0,05$), ХС ЛПНЩ – на 22,7 % ($p < 0,05$) за одночасного зростання вмісту ХС ЛПВЩ на 9,3 % ($p > 0,05$) порівняно з показниками до лікування. Негативного впливу досліджуваної статинотерапії у хворих ІА та ІБ груп на функціональний стан печінки не виявлено.

Оцінюючи гіполіпідемічний ефект призначення статинів у середніх терапевтичних дозах хворим на стабільну ІХС, поєднану з НАЖХП на стадії стеатозу, через три місяці лікування, констатували, що цільових референтних показників ліпідного спектра крові досягли у хворих, які вживали розувастатин (20,0 мг/добу). Натомість застосування аторвастатину дозою 20,0–40,0 мг/добу у хворих ІІ групи не спричинило клінічно значущих змін показників ліпідограми на третьому місяці лікування. Зокрема, вміст ЗХ і ТГ у сироватці крові через три місяці лікування у хворих ІА групи зменшився порівняно з показниками до лікування на 33,2 і 41,7 % ($p < 0,05$) відповідно. Натомість у ІБ групі ці показники знизились на 18,8 і 23,5 % відповідно порівняно зі значеннями до початку лікування ($p < 0,05$). У ІВ групі динаміка зменшення вмісту в сироватці крові ЗХ і ТГ була найменш суттєвою і становила 7,4 і 8,7 % відповідно порівняно з показником до лікування ($p > 0,05$). Уміст у сироватці крові ХС ЛПНЩ на третьому місяці

лікування зменшився на 57,7 % (ІА група), ($p < 0,05$), на 26,0 % (ІБ група), ($p < 0,05$) і на 10,0 % (ІІВ група), ($p > 0,05$) відповідно порівняно з їх значеннями до лікування. Уміст у сироватці крові ХС ЛПВЩ зріс на 21,7 % (ІА група) ($p < 0,05$), на 17,4 % (ІБ група) ($p < 0,05$) і на 6,5 % (ІІВ група) ($p > 0,05$) відповідно порівняно з показниками до лікування. Описані зміни показників ліпідного спектра крові впродовж тримісячного лікування зумовили відповідне зниження КА. Проте якщо у хворих ІА групи цей показник зменшився в 2,1 разу порівняно з його початковим значенням ($p < 0,05$), у ІБ групі – в 1,6 разу порівняно зі значенням у хворих до початку лікування ($p < 0,05$), то в ІІВ групі мав лише тенденцію до зменшення (у 1,2 разу порівняно з його значенням до лікування; $p > 0,05$).

Через шість місяців лікування виявлено перевагу розувастатину дозою 20,0 мг/добу над аторвастатином дозою 20,0–40,0 мг/добу в стійкості й тривалості гіполіпідемічного ефекту, що підтверджується досягненням цільових показників у хворих ІА групи в 32 (84,2 %) випадках. Порівняльний аналіз ефективності аторвастатину дозою 40,0 мг/добу проти 20,0 мг/добу показав більш виражену позитивну динаміку змін показників ліпідного обміну у хворих ІБ групи. Зокрема, у хворих ІБ групи спостерігали зменшення вмісту в сироватці крові ЗХ на 32,9 % порівняно з показниками до лікування ($p < 0,05$) і на 17,4 % порівняно з показником через три місяці лікування ($p < 0,05$). У ІІВ групі зміна цього показника була менш суттєвою і характеризувалася його зменшенням на 17,9 % порівняно з показником до лікування ($p < 0,05$) і на 11,4 % порівняно зі значенням через три місяці лікування ($p < 0,05$). Уміст у сироватці крові ТГ у хворих ІБ та ІІВ груп зменшився на 42,6 і 22,8 % відповідно порівняно з показниками у хворих до лікування ($p < 0,05$), що було на 24,9 і 15,5 % менше порівняно з показниками через три місяці лікування ($p < 0,05$). Уміст у сироватці крові ХС ЛПНЩ зменшився більш суттєво у хворих ІБ групи, будучи в цьому випадку меншим на 55,3 % щодо показника до лікування і на 39,6 % – щодо показника через три місяці лікування ($p < 0,05$). Це супроводжувалося зростанням умісту ХС ЛПВЩ у хворих ІБ групи на 23,9 % порівняно з показником до лікування ($p < 0,05$) і на 5,6 % – порівняно з відповідним значенням через три місяці лікування

($p > 0,05$). Своєю чергою, у хворих ІІВ групи вміст у сироватці крові ХС ЛПНЩ зменшився лише на 25,7 % порівняно з показником до лікування ($p < 0,05$) і на 17,4 % – порівняно з його значенням через три місяці лікування ($p < 0,05$). Уміст у сироватці крові ХС ЛПВЩ у хворих ІІВ групи зріс на 15,2 % ($p < 0,05$) і на 8,2 % відповідно ($p > 0,05$) порівняно з показниками до лікування і після тримісячного лікування.

Унаслідок змін показників ліпідного спектра крові під впливом лікування КА зменшився у хворих ІБ групи на 53,4 % порівняно з показником до лікування і на 27,4 % – порівняно з показником через три місяці терапії ($p < 0,05$). Натомість у хворих ІІВ групи цей показник знизився на 33,5 і 21,7 % відповідно порівняно з його початковим значенням і показником після третього місяця лікування ($p < 0,05$).

Висновки. Ефективність гіполіпідемічного лікування залежить від наявності неалкогольної жирової хвороби печінки, обраного статину, його дозування і тривалості вживання. Хворим на стабільну ішемічну хворобу серця доцільно призначати тривалу статинотерапію з метою забезпечити найбільш ефективний і стабільний контроль показників ліпідного спектра крові, особливо за умов поєднаного перебігу з неалкогольною жировою хворобою печінки на стадії стеатозу.

Застосування розувастатину дозою 20,0 мг/добу дає змогу досягти цільових показників ліпідного обміну вже через три місяці лікування у 86 (87,8 %) випадках зі збереженням гіполіпідемічного ефекту впродовж шести місяців, порівняно з призначенням аторвастатину дозою 40,0 мг/добу, що супроводжується досягненням бажаних показників у 51 (82,3 %) випадку лише на шостому місяці лікування у хворих на стабільну ішемічну хворобу серця без неалкогольної жирової хвороби печінки. У хворих на стабільну ішемічну хворобу серця, поєднану з неалкогольною жировою хворобою печінки у стадії стеатозу, достовірну перевагу має тривале застосування розувастатину дозою 20,0 мг/добу, порівняно з уживанням аторвастатину дозою 20,0–40,0 мг/добу, що виявляється зменшенням умісту в сироватці крові холестерину ліпопротеїдів низької щільності на 57,7 % вже через три місяці лікування й досягненням стійких цільових показників ліпідного спектра крові на шостому місяці спостереження у 32 (84,2 %) випадках.

Список літератури

1. Кравченко ВВ, Соколов МЮ, Талаєва ТВ та ін. Уніфікований клінічний протокол «Стабільна ішемічна хвороба серця». Наказ МОЗ України № 152 від 02.03.2016 р. [Інтернет]. 2016. Доступно: http://www.moz.gov.ua/docfiles/dn_20150716_1dod.pdf (Kravchenko VV, Sokolov MYu, Talayeva TV et al. Unified clinical protocol "Stable coronary heart disease". Order of the Ministry of Health of Ukraine N152 from 02.03.2016 [Internet]. 2016. Available from: http://www.moz.gov.ua/docfiles/dn_20150716_1dod.pdf (Ukrainian)).
2. Просолєнко КО. Сучасні підходи до лікування неалкогольної жирової хвороби печінки на фоні метаболічного синдрому. Ліки України. 2012;3–4(1):30–34 (Prosolenko KO. Modern approaches to the treatment of non-alcoholic fatty liver disease on the background of metabolic syndrome. Medicines-Ukraine. 2012;3–4(1):30–34(Ukrainian)).
3. Фадєєнко ГД, Чернишов ВА. Коморбідна патологія, що впливає на серцево-судинний ризик у постінфарктних хворих. Український терапевтичний журнал. 2014;2:11–20 (Fadyeyenko HD, Chernyshov VA. Comorbid pathology, which affects cardiovascular risk in postinfarction patients. Ukrainian Therapeutic Journal. 2014;2:11–20 (Ukrainian)).

4. Фадєєнко ГД, Чернишов ВА. Шляхи оптимізації гіполіпідемічної терапії при коморбідній патології. Український терапевтичний журнал. 2012;2:123–127 (Fadyeyenko HD, Chernyshov VA. Ways of hypolipidemic therapy optimization in case of comorbid pathology. Ukrainian Therapeutic Journal. 2012;2:123-127 (Ukrainian)).
5. Харченко НВ, Ліщишина ОМ, Анохіна ГА та ін. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах «Неалкогольна жирова хвороба печінки» [Інтернет]. 2014. Доступно: http://www.moz.gov.ua/docfiles/dod_akn_dn_20140616_2.pdf (Kharchenko NV, Lishchyshyna OM, Anokhina HA et al. Adapted clinical guidance, based on the evidence "Non-alcoholic fatty liver disease" [Internet]. 2014. Available from: http://www.moz.gov.ua/docfiles/dod_akn_dn_20140616_2.pdf) (Ukrainian)).
6. Хобзей МК, Харченко НВ, Ліщишина ОМ та ін. Уніфікований клінічний протокол «Неалкогольний стеатогепатит». Наказ МОЗ України № 826 від 06.11.2014 р. [Інтернет]. 2014. Доступно: http://moz.gov.ua/docfiles/dn_20141106_0826_dod_ukp_nsg.pdf (Khobzey MK, Kharchenko NV, Lishchyshyna OM, et al. Unified clinical protocol "Non-alcoholic steatohepatitis". Order of the Ministry of Health of Ukraine N 826 from 06.11.2014 [Internet]. 2014. Available from: http://moz.gov.ua/docfiles/dn_20141106_0826_dod_ukp_nsg.pdf (Ukrainian)).
7. Arter GE. Beyond reasonable doubt: who is the culprit in lipotoxicity in NAFLD/NASH? Hepatology. 2012;55:2030-2032. <https://doi.org/10.1002/hep.25721>
8. Athyros VG, Tziomalos K, Gossios TD et al. Safety and efficacy of long-term statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal liver tests in the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) Study: a post-hoc analysis. Lancet. 2010;376:1916-1922. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61272-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61272-X)
9. Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Metabolism. 2016;65:1038–1048. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2015.12.012>
10. EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. Journal of Hepatology. 2016;64(6):1388-1402. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.004>
11. Farrell G. Should we lower lipids in nonalcoholic fatty liver disease? Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2014;12:152-155. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2013.07.041>
12. Francque SM, van der Graaff D, Kwanten WJ. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk: Pathophysiological mechanisms and implications. Journal of Hepatology. 2016;65:425-443. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.04.005>
13. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. Clin. Chem. 1972;18:499-502.
14. Perla FM, Prelati M, Lavorato M et al. The role of lipid and lipoprotein metabolism in non-alcoholic fatty liver disease. Children (Basel). 2017;4(6):46. <https://doi.org/10.3390/children4060046>

Стаття надійшла до редакції журналу 15 березня 2018 р.

Ефективність впливу середньодозової статинотерапії на показники ліпідного спектра крові у хворих на стабільну ішемічну хворобу серця, поєднану з неалкогольною жирною хворобою печінки у стадії стеатозу

І. І. Вакалюк, Н. Г. Вірстюк

Вступ. Дисліпідемія є одним із основних чинників ризику розвитку атеросклерозу і, як наслідок, серцево-судинних захворювань. Своєю чергою, печінка відіграє провідну роль у виникненні атерогенної дисліпідемії й одночасно є органом-мішенню, що призводить до виникнення НАЖХП.

Мета. Оцінити ефективність впливу середньодозової статинотерапії на показники ліпідного спектра крові у хворих на стабільну ішемічну хворобу серця, поєднану з неалкогольною жирною хворобою печінки у стадії стеатозу.

Матеріали й методи. Під час дослідження 249 хворих на стабільну ІХС ФК II-III поділили на групи: 160 осіб без НАЖХП (І група) та 89 осіб із НАЖХП у стадії стеатозу (II група). Усім хворим проводили загальноклінічне обстеження, електрокардіографію, ехокардіографію, коронарографію, дослідження ліпідного профілю крові.

Результати. З'ясовано, що застосування розувастатину дозою 20,0 мг/добу зумовлює досягнення цільового рівня показників ліпідного обміну вже через три місяці лікування у 86 (87,8 %) випадках зі збереженням гіполіпідемічного ефекту впродовж шести місяців, порівняно з призначенням аторвастатину дозою 40,0 мг/добу хворим на стабільну ІХС без НАЖХП. За умов поєднання з НАЖХП виявлено достовірну перевагу тривалого застосування розувастатину дозою 20,0 мг/добу, порівняно з уживанням аторвастатину дозою 20,0–40,0 мг/добу, що характеризувалося зниженням умісту ХС ЛПНІЩ на 57,7 % вже через три місяці лікування і досягненням стабільного цільового контролю показників ліпідного спектра крові на шостому місяці спостереження у 32 (84,2 %) випадках.

Висновки. Хворим на стабільну ішемічну хворобу серця доцільно призначати тривалу статинотерапію розувастатином дозою 20,0 мг/добу з метою забезпечити найбільш ефективний і стійкий контроль показників ліпідного спектра крові, особливо за умов поєднаного перебігу з неалкогольною жирною хворобою печінки на стадії стеатозу.

Ключові слова: стабільна ішемічна хвороба серця, неалкогольна жирова хвороба печінки, гіполіпідемічна терапія.

The Effectiveness of the Influence of Median-Dose Statin Therapy on the Serum Lipid Profile in Patients with Stable Coronary Heart Disease, Combined with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease at the Stage of Steatosis

I. Vakalyuk, N. Virstyuk

Introduction. Today, dyslipidaemia is considered one of the main risk factors for atherosclerosis and, as a consequence, cardiovascular disease. In turn, the liver plays a leading role in the onset of atherogenic dyslipidemia and at the same time serves as the target organ, which leads to the development of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). The search of adequate hypolipidemic therapy is actual, which would combine sufficient effectiveness in the correction of dyslipidemia, taking into account NAFLD stage and the individual tolerability of the drugs in patients with stable coronary heart disease (CHD), combined with NAFLD.

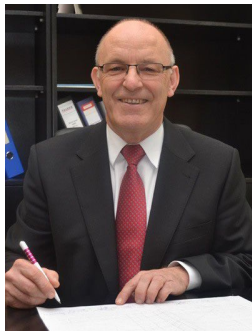
Aim. To evaluate the effectiveness of the median-dose statin therapy influence on the lipid profile of the patients with stable coronary heart disease, combined with non-alcoholic fatty liver disease at the stage of steatosis.

Material and methods. The subject of the study was 249 patients with stable CHD of II or III functional classes, who had an acute coronary syndrome more than 3 months ago. According to the results of a detailed clinical and diagnostic examination, the patients were divided according to the presence of NAFLD. In particular, among them were 160 patients without NAFLD (Group I) and 89 patients with NAFLD at the stage of steatosis (Group II). The control group consisted of 20 practically healthy persons. General clinical examination, electrocardiography, echocardiography, coronary angiography, evaluation of serum lipid profile were performed to all patients.

Results. It was established that the effectiveness of hypolipidemic therapy depended on the presence of NAFLD, the selected statin, its dosage and duration of treatment. In particular, after three months of treatment in patients of Group I, the advantage of hypolipidemic effect of rosuvastatin at a dose 20.0 mg/day vs. atorvastatin at a dose 40.0 mg/day was established. It was shown, that rosuvastatin at a dose 20.0 mg/day caused the achievement of the lipid metabolism target level after 3 months of treatment in 86 (87.8 %) cases with preservation of the hypolipidemic effect within 6 months, compared with atorvastatin at a dose 40.0 mg/day, which was accompanied by the achievement of the target level in 51 (82.3%) cases only after six months of therapy in patients with stable CHD without NAFLD. In case of combination with NAFLD at the steatosis stage, there was a significant benefit of prolonged use of rosuvastatin at a dose 20.0 mg/day compared with atorvastatin at a dose of 20.0-40.0 mg/day, which was characterized by a decrease in LDL cholesterol level by 57.7 % after 3 months of treatment and achievement of stable target control of serum lipids profile after six months of treatment in 32 (84.2 %) cases.

Conclusions. It is expedient to use a long-term statin therapy with rosuvastatin at a dose 20.0 mg/day in order to provide the most effective and stable control of the serum lipid profile, especially in case of combined course with non-alcoholic fatty liver disease at the stage of steatosis in patients with stable coronary heart disease.

Keywords: stable ischemic heart disease, nonalcoholic fatty liver disease, hypolipidemic therapy.



І. В. Чопей, Я. О. Михалко, Т. В. Духович
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»

Динаміка антибіотикорезистентності *Staphylococcus aureus* до лікарських засобів фторхінолонової групи *in vitro*

Вступ. Грампозитивні мікроорганізми посідають одне з чільних місць у структурі етіологічних збудників гнійно-запальних захворювань людини. Найбільш поширеними серед них є представники роду *Staphylococcus*, зокрема *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*). Цей патоген належить до основних збудників хвороб шкіри, м'яких тканин, ЛОР-органів, а також призводить до виникнення остеомієліту, менінгіту й ендокардиту [1,5]. Основним методом лікування бактеріальних інфекцій є антибіотикотерапія.

Проте в деяких випадках лікування стафілокової інфекції стає серйозною проблемою, що зумовлено зростанням частоти виникнення антибіотикорезистентних штамів. Із огляду на застосування сучасних методів боротьби зі стафілоковою інфекцією проблема резистентності до антибактеріальних лікарських засобів постає досить гостро. З опублікованих праць відомо про велику поширеність стафілококових штамів, які набули резистентності до антибактеріальних лікарських засобів пеніцилінової групи, цефалоспоринів, макролідів, аміноглікозидів тощо. Лікарів-клініцистів найбільше турбують метицилінрезистентні штами *S. aureus* [8].

Проблема антибіотикорезистентності ускладнюється змінами загальною спектра збудників і їх чутливості до хіміопрепаратів [2]. Спостереження останніх років свідчать про виникнення стійкості до кожного нового антибактеріального лікарського засобу приблизно через 5 років його інтенсивного використання [9]. Із досліджень, які проводили в Україні, відомо, що стійкість *S. aureus* до лікарських засобів фторхінолонової групи в різних регіонах неоднакова і в середньому коливається у межах від 4,00–6,00 % для гатифлоксацину до 46,20–49,00 % для норфлоксацину та пефлоксацину [4]. Із огляду на те що антибактеріальні лікарські засоби призначають здебільшого емпірично, важливою передумовою успішної антибіотикотерапії є врахування регіональних особливостей чутливості збудників до них.

Мета дослідження. Вивчити особливості динаміки антибіотикорезистентності *S. aureus* до лікарських засобів фторхінолонової групи впродовж 2011–2016 рр.

Матеріали й методи дослідження. Опрацьовували результати мікробіологічного дослідження 355 штамів *S. aureus*, виділених із ротоглотки дорослих пацієнтів, які лікувалися з приводу бактеріальних тонзилітів і фарингітів у медичних закладах м. Ужгорода у 2011–2016 рр. Мікробіологічне дослідження виділених збудників проводили на базі бактеріологічного відділення клініко-діагностичної лабораторії Обласної клінічної інфекційної лікарні (м. Ужгород). Для культивування стафілокока використовували 5,00% кров'яний агар, на якому спостерігався гемоліз, або жовтково-сольовий агар (поживний агар + NaCl + жовткова суміш, HiMedia, Індія). Після виділення чистої культури визначали патогенність стафілокока за такими показниками, як здатність розкладати глюкозу і маніт у анаеробних умовах. Чутливість до антимікробних лікарських засобів досліджували за допомогою диск-дифузійного методу на середовищі Д. Г. Мюллера – Д. Хінтона (Bioline, Італія) з 5,00% дефібринованою кров'ю. Для визначення чутливості збудників до антибіотиків застосовували диски з офлоксацином (5,0 мкг), ципрофлоксацином (5,0 мкг), левофлоксацином (5,0 мкг), гатифлоксацином (5,0 мкг), спарфлоксацином (10,0 мкг), пефлоксацином (10,0 мкг), а також норфлоксацином (10,0 мкг) (Bioline, Італія).

Дослідження, облік та інтерпретацію результатів проводили згідно з наказом МОЗ України від 05.04.2007 № 167 [3], рекомендаціями Інституту клінічних і лабораторних стандартів (Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI) [6] та Європейського комітету щодо визначення чутливості до антимікробних лікарських засобів (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST) [7]. За отриманими результатами ізоляти поділили на три категорії: чутливі (S), помірно резистентні (I) та резистентні (R).

Нечутливими до антимікробних лікарських засобів вважали резистентні й помірно резистентні ізоляти.

Методи дослідження використовували з дотриманням прав людини, відповідно до чинного законодавства України та міжнародних етичних вимог. Вони не порушують етичних норм у науці та стандартів проведення біомедичних досліджень, не містять відомостей, опублікування яких може заподіяти шкоду оборонним, науково-технічним і економічним інтересам країни.

Статистичне опрацювання результатів проведено з використанням пакета прикладних програм STATISTICA 8 (StatSoft, USA). Для визначення статистичної вірогідної різниці між показниками частоти резистентних, помірно резистентних і чутливих штамів у різні роки застосовували двосторонній точний критерій Р. Фішера. Статистично вірогідною вважали відмінність за $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. Дослідження показали, що частота *S. aureus* з-поміж усіх інших бактеріальних збудників фарингитів становила 25,18 %, що лише на 4,89 % менше від частоти виявлення пневмокока, який вважається найпоширенішим серед інфекцій дихальних шляхів (рис. 1).

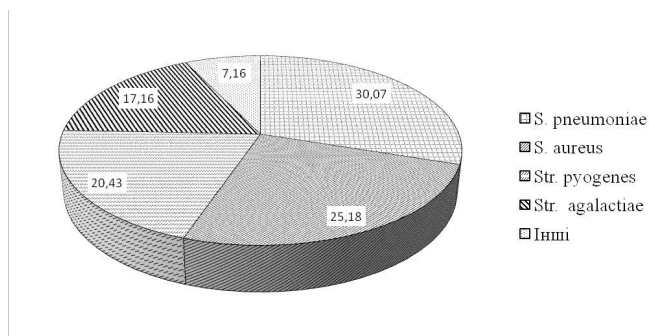


Рис. 1. Структура бактеріальних збудників фарингітів і тонзилітів упродовж 2011–2016 рр., %.

Аналіз антибіотикорезистентності *S. aureus* до лікарських засобів фторхінолонової групи показав, що цей показник досить низький і здебільшого не перевищував 12,00 % (табл. 1).

Таблиця 1

Динаміка показників резистентності штамів *S. aureus* до досліджуваних антибіотиків упродовж 2011–2016 рр., %

Лікарські засоби	2011 (n=65)	2012 (n=84)	2013 (n=58)	2014 (n=53)	2015 (n=44)	2016 (n=51)
Норфлоксацин	0,00	3,61	11,86	16,98	22,73	11,76*
Офлоксацин	3,08	0,00	-	0,00	2,27	11,76
Пефлоксацин	0,00	1,20	6,75	5,66	-	0,00
Спарфлоксацин	0,00	1,20	1,69	11,32	6,82	-
Левовфлоксацин	0,00	1,20	1,69	7,55	9,09	13,73*
Гатифлоксацин	0,00	0,00	1,69	7,55	2,27	1,96
Ципрофлоксацин	1,54	1,20	3,39	1,89	9,09	9,80*

Примітка. * – різниця статистично вірогідна за умов порівняння показників 2011 та 2016 рр.

Проте привертає увагу зростання антибіотикорезистентності до фторхінолонів у досліджуваній період. Якщо в 2011 р. резистентності до більшості лікарських засобів, що їх вивчали в дослідженні, взагалі не спостерігалось, то в 2016 р. цей показник становив близько 10,00 %. Водночас до деяких антибіотиків показник резистентності зростав досить швидко. Зокрема, антибіотикорезистентність до норфлоксацину за останніх шість років вірогідно зросла на 11,76 %, до левофлоксацину – на 13,73 %, до ципрофлоксацину – на 8,26 %. Спостерігалось підвищення резистентності до спарфлоксацину, пефлоксацину та гатифлоксацину в 2011–2014 рр., після цього зауважували тенденцію до її зниження.

Аналіз чутливості *S. aureus* до досліджуваних фторхінолонів показав, що цей показник коливався у межах 80,00–90,00 % упродовж 2011–2016 рр. (табл. 2). Однак чутливість до більшості антибіотиків поступово знижувалася.

Таблиця 2

Динаміка показників чутливості *S. aureus* до досліджуваних антибіотиків упродовж 2011–2016 рр., %

Лікарські засоби	2011 (n=65)	2012 (n=84)	2013 (n=58)	2014 (n=53)	2015 (n=44)	2016 (n=51)
Норфлоксацин	93,85	93,98	88,14	83,02	68,18	80,39*
Офлоксацин	96,92	100,00	-	100,00	95,45	88,24*
Пефлоксацин	90,77	96,39	93,22	84,91	-	100,00*
Спарфлоксацин	100,00	97,59	98,31	88,68	93,18	-
Левовфлоксацин	100,00	98,80	98,31	92,45	90,91	84,31*
Гатифлоксацин	100,00	100,00	98,31	90,57	97,73	94,12
Ципрофлоксацин	95,38	93,98	92,22	90,57	81,82	78,43

Примітка. * – різниця статистично вірогідна за умов порівняння показників 2011 та 2016 рр.

Так, чутливість до норфлоксацину, офлоксацину та левофлоксацину в 2016 р. вірогідно знизилася на 13,46, 8,68 і 15,69 % відповідно порівняно з аналогічним показником 2011 р. Чутливість до ципрофлоксацину та гатифлоксацину також знизилася, проте ці зміни не були статистично вірогідними. Водночас зниження чутливості до вказаних лікарських засобів мало нелінійний характер. Зазначмо, що чутливість до пефлоксацину вірогідно зросла майже на 10,00 % станом на 2016 р.

Наведені вище зміни чутливості *S. aureus* до досліджуваних лікарських засобів частково пояснюються змінами резистентності цього збудника, а частково – наявністю помірно резистентних штамів. Так, аналіз частоти помірно резистентних ізолятів *S. aureus* показав, що в досліджуваній період цей показник був незначним і таких збудників переважно не виявлено (табл. 3).

Таблиця 3

Динаміка показників помірної резистентності *S. aureus* до досліджуваних антибіотиків упродовж 2011–2016 рр., %

Лікарські засоби	2011 (n = 65)	2012 (n = 84)	2013 (n = 58)	2014 (n = 53)	2015 (n = 44)	2016 (n = 51)
Норфлоксацин	6,15	2,41	0,00	0,00	9,09	7,84
Офлоксацин	0,00	0,00	-	0,00	2,27	0,00
Пефлоксацин	9,23	2,41	0,00	9,43	-	0,00*
Спарфлоксацин	0,00	1,20	0,00	0,00	0,00	-
Левовфлоксацин	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,96
Гатифлоксацин	0,00	0,00	0,00	1,89	0,00	3,92
Ципрофлоксацин	3,08	4,82	3,39	7,55	9,09	11,77

Примітка. * – різниця статистично вірогідна за умов порівняння показників 2011 та 2016 рр.

Проте слід зауважити, що до ципрофлоксацину спостерігалось майже щорічне зростання цього показника, тоді як до норфлоксацину помітне зростання зафіксовано впродовж 2015–2016 рр. Натомість помірно резистентні до левофлоксацину штами з'явилися лише в 2016 р., а до гатифлоксацину – такі ізоляти траплялися у 2014 та 2016 рр., проте їх кількість не перевищувала 4,00 %.

Висновки. Невелика частота резистентності й досить висока чутливість дає змогу рекомендувати призначення фторхінолонів як емпіричне лікування інфекцій дихальних шляхів, спричинених *S. aureus*. Однак поступове зростання резистентності та помірної резистентності, а також зниження чутливості цього збудника до фторхінолонів вимагає неухильного дотримання правил раціонального призначення антибіотикотерапії.

Список літератури

- Беляев АВ. Механизмы антибактериальной резистентности. Клиническая антибиотикотерапия. 2003;2(22):4-7 (Belyaev AV. Mechanisms of antibacterial resistance. Clinical antibiotic therapy. 2003;2(22):4-7) (Russian).
- Косенко ИМ. Антимикробная терапия внебольничных респираторных и ЛОП-инфекций: новые возможности в преодолении резистентности. Фарматека. 2011;18(231):15-20 (Kosenko IM. Antibacterial therapy of community-acquired respiratory and ent-infections: new potentials for overcoming resistance. Pharmatec. 2011;18(231):15-20) (Russian).
- Наказ МОЗ України № 167 від 05.04.2007 р. Про затвердження методичних вказівок «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів». [Електронний ресурс]. - Режим доступу: <http://www.moz.gov.ua> (Mandate of the Ministry of Health of Ukraine from 05.04.2007 N 167 On the approval of the methodological guidelines "Determination of the sensitivity of microorganisms to antibacterial drugs". Access mode: <http://www.moz.gov.ua>) (Ukrainian).
- Салманов АГ, Марієвський ВФ. Антибіотикорезистентність штамів *S. aureus*, виділених від хірургічних хворих, які перебували у відділеннях реанімації та інтенсивної терапії хірургічних стаціонарів України в 2008 р. Україна. Здоров'я нації. 2011;1(17):83-88 (Salmanov AG, Mariyevskiy VF. Antibiotic Resistance of Nosocomial Strains of *S. aureus* in ICU of surgical Department of Ukraine in 2008. Ukraine. The Health of the Nation. 2011;1(17):83-88) (Ukrainian).
- Широбоков ВП. Медична мікробіологія, вірусологія та імунологія: підруч. для студентів вищих мед. закл. освіти. Вінниця: Нова Книга, 2011. 952 с. (Shirobokov VP. Medical microbiology, virology and immunology: a textbook for students of higher medical schools. Vinnitsa, 2011. 952 p.) (Ukrainian).
- Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; twenty-third informational supplement. CLSI document M100-S23. 2013;33(1):104-109.
- European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 1.3. 2011, January 5.
- Naumenko ZS, Rozova LV, Kliushin NM. Dynamics of antibiotic resistance of *Staphylococcus aureus* isolated from chronic osteomyelitis patients. Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunology. 2003, Mar-Apr 2: 70-72.
- Wilcox MH. The tide of antimicrobial resistance and selection. Int J Antimicrob Agents. 2009;34(3 Suppl):6-10. [https://doi.org/10.1016/S0924-8579\(09\)70550-3](https://doi.org/10.1016/S0924-8579(09)70550-3)

Стаття надійшла до редакції журналу 12 грудня 2017 р.

Динаміка антибіотикорезистентності *Staphylococcus aureus* до лікарських засобів фторхінолонової групи *in vitro*

І. В. Чопей, Я. О. Михалко, Т. В. Духович

Вступ. За останні роки значення *S. aureus* у виникненні бактеріальних інфекцій дихальних шляхів зросло не тільки внаслідок його поширеності, а й через виникнення стійкості цього збудника до лікарських засобів. Зазвичай антибіотики призначають емпірично, тому важливо брати до уваги регіональні особливості чутливості збудників до препаратів.

Мета. Вивчити особливості динаміки антибіотикорезистентності *S. aureus* до препаратів фторхінолонового ряду впродовж 2011–2016 рр.

Матеріали й методи. Проаналізовано результати мікробіологічного дослідження 355 штамів *S. aureus*, виділених із ротоглотки дорослих пацієнтів, які лікувалися з приводу бактеріальних тонзилітів і фарингітів у медичних закладах м. Ужгорода в 2011–2016 рр. Чутливість *S. aureus* визначали з використанням диск-дифузійного методу.

Результати. Резистентність *S. aureus* до фторхінолонів не перевищувала 12 %. Спостерігалася тенденція до зростання цього показника. Чутливість *S. aureus* коливалася в межах 80,00–90,00 %, проте зауважено її поступове зниження. Помірна резистентність ізолятів *S. aureus* була незначною, переважно таких збудників не фіксували взагалі.

Висновки. Досить низький рівень резистентності й порівняно високий рівень чутливості дає змогу рекомендувати призначення фторхінолонів як емпіричне лікування інфекцій, спричинених *S. aureus*, проте вимагає неухильного дотримання правил раціонального призначення лікарських засобів.

Ключові слова: антибіотикорезистентність, *S. aureus*, фторхінолони, тонзиліт, фарингіт.

Dynamics of Staphylococcus Aureus Antibiotic Resistance to Fluoroquinolones in Vitro

I. Chohey, Y. Mykhalko, T. Dukhovych

Introduction. *S. aureus* is the main pathogen of skin, soft tissues and otorhinolaryngological infections as well as the cause of osteomyelitis, meningitis and endocarditis. In recent years the importance of *S. aureus* mediated infections has grown not only because of their spreading, but also due to their antibiotic resistance. Recent observations showed that the resistance is developed to each new antibacterial agent after 5 years of its intensive use. Based on the studies conducted in Ukraine, it is known that the resistance of *S. aureus* to fluoroquinolones varies in different regions and ranges from 4.00–6.00 % to gatifloxacin to 45.20–49.00 % to norfloxacin and pefloxacin.

Considering that in the overwhelming majority of cases antibacterials are prescribed empirically, an important background for successful antibiotic therapy is taking into account the regional and mostly the local antimicrobial resistance patterns.

The **aim** of the study was to evaluate the antibiotic resistance profile of *S. aureus* isolates to fluoroquinolones and its changing during 2011–2016.

Materials and methods. 355 *S. aureus* strains isolated from adult patients who were treated in Uzhgorod medical institutions due to bacterial tonsillitis or pharyngitis during 2011–2016 were included in the study. After isolation of a pure culture, susceptibilities were tested by using the disk diffusion method. The following antimicrobial disks were tested on Müller-Hinton agar (Biolife, Italy): ofloxacin (5.0 µg), ciprofloxacin (5.0 µg), levofloxacin (5.0 µg), gatifloxacin (5.0 µg), Sparfloxacin (10.0 µg), pefloxacin (10.0 µg), and norfloxacin (10.0 µg).

Research methods were used with respect for human rights, according to the current legislation in Ukraine in accordance to international ethical requirements and do not violate the ethical standards in science and standards for conducting biomedical research.

Results. Analysis of *S. aureus* resistance to fluoroquinolones found that this parameter remained at a relatively low level and, in majority of cases, did not exceed 12.00 %. However, constant increasement of antimicrobial resistance was noticed during 2011–2016. Thus, the *S. aureus* resistance to norfloxacin, levofloxacin and ciprofloxacin increased significantly from 0.00 %, 0.00 % and 1.54 % in 2011 to 11.76 %, 13.73 % and 9.80 % in 2016 respectively. Resistance to ofloxacin and gatifloxacin in 2011–2016 rised from 3.08 % and 0.00 % to 11.76 % and 1.96 %, respectively, but this difference was not statistically significant. The *S. aureus* susceptibility to fluoroquinolones fluctuated within 80.00–90.00 % during 2011–2016 and gradually decreased. For instance, susceptibility to norfloxacin, ofloxacin and levofloxacin decreased significantly from 93.85 %, 96.92 % and 100.00 % to 80.39 %, 88.24 % and 84.31 % respectively over the past 6 years. However, for pefloxacin there was a significant increase in susceptibility from 90.77 % to 100.00 % during the investigated period.

The prevalence rates of intermediate resistant *S. aureus* isolates during the study period was negligible and in majority of cases this type of strains were not detected at all.

Conclusions. Relatively low rates of resistance and high rates of susceptibility allowed to recommend fluoroquinolones for the empirical therapy of *S. aureus* caused infections. However, the gradual increase of resistance to these antibiotics, requires strict compliance with the antimicrobial stewardship.

Keywords: antibiotic resistance, *S. aureus*, fluoroquinolones, tonsillitis, pharyngitis.



О. О. Сизон, М. О. Дашко

Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького

Особливості змін основних показників системного імунітету хворих на акне та їх залежності від клінічних форм перебігу дерматозу

Вступ. Вугрова хвороба (ВХ, акне) – хронічний, із рецидивним перебігом дерматоз, представлений комплексом суб'єктивних і об'єктивних симптомів мультифакторної природи, патогенетично об'єднаних у патологічний процес, який супроводжується порушенням функцій сальних залоз із розмноженням *Propionibacterium acne*, психоемоційними розладами, торпідністю лікування [4, 9]. Недуга посідає одне з провідних місць у структурі дерматологічних хвороб, особливо в осіб молодого віку, є частою причиною стійких рубцевих змін шкіри, негативно впливає на психоемоційний стан хворих, якість їх життя і працездатність. Високі показники захворюваності на акне, схильність до хронічного перебігу з формуванням резистентності до лікування [1, 4], часте виникнення глибоких форм визначають важливе медичне та соціальне значення проблеми [1, 6–8]. Із огляду на це, з'ясування основних патогенетичних чинників ВХ з метою вдосконалити методи її лікування та профілактики є одним із актуальних завдань сучасної дерматології.

З'ясовано, що патогенез акне – складний, багатофакторний процес, важливу роль у якому відіграють зміни імунної реактивності організму [1, 2, 5]. Однак інформація про стан системного імунітету у таких хворих часто є неоднозначною і суперечливою: реєструють як прояви підвищеної імунної активності, так і формування вторинного імунодефіцитного стану, що може призвести до хронізації дерматозу та його резистентності до засобів стандартного лікування [2, 3, 5].

Мета дослідження. З'ясувати особливості змін основних показників системного імунітету у хворих на акне та їх залежності від клінічних форм перебігу дерматозу, що дасть змогу уточнити їх основні

патогенетичні механізми та розробити на цій основі диференційовані методи лікування.

Матеріали й методи обстеження. Під спостереженням перебувало 134 хворі (83 (61,94 %) жінки та 51 (38,06 %) – чоловік) віком від 18 до 35 років, які потрапили на лікування у стаціонар чи звернулися за амбулаторною допомогою у I і II відділи КЗ ЛОР «Львівський обласний шкірно-венерологічний диспансер». Комплексне обстеження пацієнтів проводили після отримання письмової згоди, згідно з принципами Гельсінкської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину та відповідних законів України, у рандомізований спосіб із попередньою стратифікацією за наявністю ВХ (Протокол надання медичної допомоги хворим на вульгарні вугрі, додаток до наказу МОЗ № 312 від 08.05.2009 р.). У дослідження не включали хворих на ВХ, які на момент обстеження мали хронічні соматичні захворювання.

Згідно з клінічною класифікацією акне (G. Plewing, A. M. Kligman, 1994), у 27 (20,15 %) хворих діагностовано комедонну форму, у 41 (30,60 %) – папульозну, у 11 (8,21 %) – папульозно-пустульозну, у 30 (22,39 %) – пустульозну, у 10 (7,46 %) – конглобатну і в 15 (11,19 %) – постаакне (рис. 1).

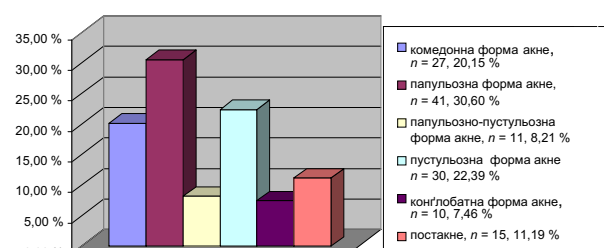


Рис. 1. Розподіл пацієнтів згідно з клінічними варіантами звичайних форм акне.

У 42 (31,34 %) хворих зафіксовано легкий ступінь важкості акне, у 67 (50,00 %) – середній, у 10 (7,46 %) важкий, у 15 (11,19 %) – постакне (рис. 2).

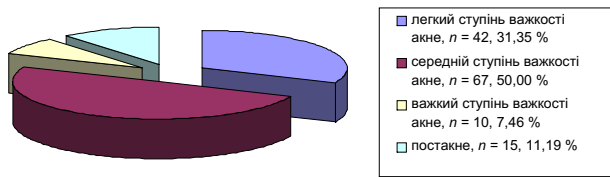


Рис. 2. Розподіл пацієнтів за важкістю акне.

Лише 39 (29,10 %) пацієнтів хворіли на акне до 1 року, тоді як 95 (70,90 %) – від 1 до 3 років.

Для оцінки деяких показників системного імунітету у хворих на акне загалом та залежно від клінічних варіантів звичайних форм ВХ визначали: загальну та відносну кількість Т-лімфоцитів (CD3+), Т-хелперних (CD3+CD4+) і Т-супресорних лімфоцитів (CD3+CD8+), кількість В-лімфоцитів (CD19+), а також уміст сироваткових імуноглобулінів (Ig) класів М, G, А методом непрямой імунофлуоресценції з використанням моноклональних антитіл до антигенів поверхні клітин. До групи контролю увійшли 34 практично здорові особи (донори) аналогічних статі й віку.

Статистичне опрацювання результатів досліджень здійснювали методами статистичного аналізу з використанням комп'ютерної програми Statistica 6.0, вірогідною вважали різницю середніх за $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. Визначаючи у 134 хворих на ВХ деякі показники системного імунітету, констатували їх вірогідні ($p < 0,001$) зміни порівняно з показниками осіб контрольної групи: зменшення відносної та абсолютної кількості загального пулу лімфоцитів – відповідно на 20,40 %

($28,92 \pm 0,69$ %, у контрольній групі – $36,33 \pm 0,91$ %) і на 21,16 % ($1,90 \pm 0,05$ Г/л, у контрольній групі – $2,41 \pm 0,10$ Г/л), Т-лімфоцитів (CD3+) – відповідно на 19,27 % ($47,10 \pm 1,33$ %, у групі контролю – $58,34 \pm 1,09$ %) і на 33,33 % ($0,96 \pm 0,03$ Г/л, у контрольній групі – $1,44 \pm 0,08$ Г/л), Т-хелперної субпопуляції лімфоцитів (CD3+CD4+) – відповідно на 11,82 % ($33,12 \pm 0,34$ %, у контрольній групі – $37,56 \pm 0,91$ %) та на 23,75 % ($0,61 \pm 0,02$ Г/л, у контрольній групі – $0,80 \pm 0,05$ Г/л), а також відносної кількості Т-супресорних лімфоцитів (CD3+CD8+) – на 14,11 % ($18,50 \pm 0,15$ %, у контрольній групі – $21,54 \pm 0,93$ %) з одночасним збільшенням відносної й абсолютної кількості В-лімфоцитів (CD19+) – відповідно на 14,62 % ($25,61 \pm 0,30$ %, у контрольній групі – $22,46 \pm 0,81$ %) і на 36,67 % ($0,492 \pm 0,01$ Г/л, у контрольній групі – $0,360 \pm 0,020$ Г/л) і вмісту IgM – на 25,70 % ($1,81 \pm 0,05$ Г/л, у контрольній групі – $1,44 \pm 0,06$ Г/л) та IgG – на 40,15 % ($13,30 \pm 0,25$ Г/л, у контрольній групі – $9,49 \pm 0,34$ Г/л).

Аналіз визначених показників системного імунітету у хворих на ВХ залежно від клінічної форми та глибини ураження (табл. 1) показав, що у хворих із комедонною формою акне спостерігається зниження відносної кількості загального пулу лімфоцитів на 10,47 % ($p < 0,05$), із папульозною – на 12,94 % ($p < 0,01$), зменшення відносного й абсолютного числа Т-лімфоцитів (CD3+) (за наявності комедонної форми відповідно на 8,58 і 20,14 % ($p < 0,01$), папульозної – на 7,55 % ($p < 0,001$) і на 20,14 % ($p < 0,01$), постакне – на 11,84 % ($p < 0,001$) і на 18,75 % ($p < 0,05$), відносної кількості Т-хелперів (CD3+CD4+) за наявності комедонної форми – на 9,87 % ($p < 0,001$), папульозної – на 6,13 %, постакне – на 8,8 % ($p < 0,05$).

Таблиця 1

Показники системного клітинного імунітету у хворих на акне з різними клінічними варіантами звичайних форм вугрової хвороби

Показники, одиниці виміру	Контрольна група $n = 34$	Комедонна форма $n_1 = 26$	Папульозна форма $n_2 = 40$	Папульозно-пустульозна форма $n_3 = 10$	Пустульозна форма $n_4 = 29$	Конглобатна форма $n_5 = 9$	Постакне $n_6 = 14$
1	2	3	4	5	6	7	8
Лімфоцити, %	$36,3 \pm 0,912$	$32,5 \pm 1,12^*$	$31,6 \pm 1,22^{**}$ $p_{1-2} > 0,05$	$24,4 \pm 1,13^{***}$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,01$	$23,8 \pm 1,29^{***}$ $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{2-4} > 0,05$	$19,1 \pm 0,707^{***}$ $p_{1-5} < 0,001$ $p_{2-5} < 0,001$ $p_{3-5} < 0,01$ $p_{4-5} > 0,05$	$31,4 \pm 0,845^{***}$ $p_{1-6} > 0,05$ $p_{3-6} < 0,001$ $p_{2-6} > 0,05$ $p_{4-6} < 0,01$ $p_{5-6} < 0,001$
Лімфоцити, Г/л	$2,41 \pm 0,10$	$2,04 \pm 0,042^*$	$2,18 \pm 0,060^*$ $p_{1-2} > 0,05$	$1,24 \pm 0,062^{***}$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$	$1,29 \pm 0,041^{***}$ $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} > 0,05$	$1,58 \pm 0,049^{***}$ $p_{1-5} < 0,001$ $p_{2-5} < 0,001$ $p_{3-5} < 0,001$ $p_{4-5} < 0,001$	$2,22 \pm 0,042^{***}$ $p_{1-6} > 0,05$ $p_{2-6} > 0,05$ $p_{3-6} < 0,001$ $p_{4-6} < 0,01$ $p_{5-6} < 0,001$
CD 3+ (Т-лімфоцити), %	$58,3 \pm 1,09$	$53,3 \pm 0,492^{***}$	$53,9 \pm 0,373^{***}$ $p_{1-2} > 0,05$	$44,1 \pm 0,676^{***}$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$	$49,1 \pm 0,608^{***}$ $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} < 0,001$	$41,4 \pm 0,719^{**}$ $p_{1-5} < 0,001$ $p_{2-5} < 0,001$ $p_{3-5} < 0,05$ $p_{4-5} < 0,001$	$51,4 \pm 0,527^{***}$ $p_{1-6} < 0,05$ $p_{3-6} < 0,001$ $p_{2-6} < 0,001$ $p_{4-6} < 0,05$ $p_{5-6} < 0,001$

1	2	3	4	5	6	7	8
CD 3+ (Т-лімфоцити), Г/л	1,44±0,082	1,13±0,025**	1,15±0,049** $p_{1-2}>0,05$;	0,546±0,031*** $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$	0,948±0,046*** $p_{1-4}<0,01$; $p_{2-4}<0,01$ $p_{3-4}<0,001$;	0,654±0,025*** $p_{1-5}<0,001$; $p_{3-5}<0,05$ $p_{2-5}<0,001$; $p_{4-5}<0,01$	1,17±0,027* $p_{1-6}>0,05$; $p_{3-6}<0,001$; $p_{2-6}>0,05$; $p_{4-6}<0,001$ $p_{5-6}<0,001$
CD3+CD 4+ (Т-хелпери), %	37,5±0,912	33,8±0,202***	35,2±0,289* $p_{1-2}<0,001$;	27,3±0,577*** $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$	31,0±0,438*** $p_{1-4}<0,001$; $p_{2-4}<0,001$ $p_{3-4}<0,001$;	25,0±0,535*** $p_{1-5}<0,001$; $p_{3-5}<0,01$ $p_{2-5}<0,001$; $p_{4-5}<0,001$	34,2±0,352* $p_{1-6}>0,05$; $p_{2-6}>0,05$ $p_{3-6}<0,001$; $p_{4-6}<0,001$ $p_{5-6}<0,001$
CD3+CD4+ (Т-хелпери), Г/л	0,796±0,054	0,73±0,015	0,768±0,024 $p_{1-2}>0,05$;	0,339±0,014* $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$	0,622±0,015** $p_{1-4}<0,001$ $p_{2-4}<0,001$ $p_{3-4}<0,001$;	0,399±0,019*** $p_{1-5}<0,001$; $p_{3-5}<0,05$ $p_{2-5}<0,001$; $p_{4-5}<0,001$	0,760±0,018 $p_{1-6}>0,05$; $p_{2-6}>0,05$; $p_{3-6}<0,001$; $p_{4-6}<0,001$ $p_{5-6}<0,001$
CD3+CD 8+ (Т-супресори), %	21,5±0,934	19,5±0,356	18,7±0,160** $p_{1-2}<0,05$;	16,8±0,222* $p_{1-2}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$	18,0±0,314** $p_{1-4}<0,01$; $p_{2-4}<0,05$ $p_{3-4}<0,001$;	16,4±0,429** $p_{1-5}<0,001$; $p_{2-5}<0,001$ $p_{3-5}>0,05$ $p_{4-5}<0,05$	18,2±0,023* $p_{1-6}<0,05$; $p_{2-6}>0,05$ $p_{3-6}<0,001$; $p_{4-6}>0,05$; $p_{5-6}<0,001$
CD3+CD 8+ (Т-супресори), Г/л	0,336±0,042	0,397±0,011	0,409±0,014 $p_{1-2}>0,05$;	0,207±0,011 $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$	0,364±0,014 $p_{1-4}>0,05$; $p_{2-4}>0,05$ $p_{3-4}<0,001$;	0,260±0,010 $p_{1-5}<0,001$; $p_{3-5}<0,01$ $p_{2-5}<0,001$; $p_{4-5}<0,001$	0,405±0,010 $p_{1-6}>0,05$; $p_{2-6}<0,001$; $p_{3-6}>0,05$; $p_{4-6}>0,05$ $p_{5-6}<0,001$

Примітки: * – ступінь вірогідності різниці показників щодо контрольної групи: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$; p_{1-2} , p_{1-3} , p_{2-4} – вірогідність різниці показників у хворих різних груп.

Водночас у хворих із пустульозно-папульозною формою акне виявлено вірогідне ($p < 0,001$) зменшення абсолютної та відносної кількості загального пулу лімфоцитів порівняно з показниками у контрольній групі відповідно на 32,78 і 48,55 %, із пустульозною – на 34,44 і 46,47 %, з конглобатною – на 47,38 і 34,44 %. У цих хворих також вірогідно зменшені відносна й абсолютна кількість Т-лімфоцитів (CD3+) порівняно з показниками контрольної групи відповідно: за наявності папульозно-пустульозної форми – на 24,36 і 62,08 %, пустульозної – на 15,78 і 34,17 %, конглобатної – на 28,90 і 54,58 % ($p < 0,001$). При цьому фіксували зменшення відносного й абсолютного числа Т-хелперних (CD3+CD4+) лімфоцитів порівняно з групою контролю: у хворих із папульозно-пустульозною формою – на 27,20 і 57,41 % ($p <$

0,001), із пустульозною – на 17,33 % ($p < 0,001$) і 21,86 % ($p < 0,01$), конглобатною – на 33,33 і 49,87 % ($p < 0,001$).

Аналіз деяких показників системного гуморально-го імунітету (табл. 2) у хворих на різні клінічні форми акне показав достовірне щодо осіб контрольної групи збільшення відносної й абсолютної кількості В-лімфоцитів (CD19+) у хворих із папульозно-пустульозною формою на 14,29 % ($p < 0,05$) та на 32,77 % ($p < 0,001$) відповідно, із пустульозною – на 22,77 і 52,77 % ($p < 0,001$), конглобатною – на 37,05 і 34,72 % ($p < 0,001$), збільшення абсолютної кількості В-лімфоцитів (CD19+) за наявності комедонної форми – на 29,72 %, папульозної – на 35,11 %, постакне – на 47,77 % ($p < 0,001$).

Таблиця 2

Показники системного гуморального імунітету у хворих на акне з різними клінічними варіантами звичайних форм вугрової хвороби

Показники, одиниці виміру	Контрольна група $n = 34$	Комедонна форма $n_1 = 26$	Папульозна форма $n_2 = 40$	Папульозно- пустульозна форма $n_3 = 10$	Пустульозна форма $n_4 = 29$	Конглобатна форма $n_5 = 9$	Постакне $n_6 = 14$
1	2	3	4	5	6	7	8
CD 19+ (В-лімфоцити), %	22,4±0,812	23,0±0,459	22,3±0,366 $p_{1-2}>0,05$;	25,6±0,747* $p_{1-3}<0,01$ $p_{2-3}<0,001$	27,5±0,347*** $p_{1-4}<0,001$; $p_{2-4}<0,05$; $p_{3-4}<0,001$	30,7±0,521*** $p_{1-5}<0,001$; $p_{2-5}<0,001$; $p_{3-5}<0,001$ $p_{4-5}<0,001$	23,9±0,595 $p_{1-6}>0,05$; $p_{2-6}<0,05$; $p_{3-6}>0,05$; $p_{4-6}<0,001$ $p_{5-6}<0,001$

1	2	3	4	5	6	7	8
CD 19+ (В-лімфоцити), Г/л	0,36±0,02	0,467±0,012***	0,490±0,016*** $p_{1-2}>0,05$;	0,478± 0,012*** $p_{1-3}>0,05$ $p_{2-3}>0,05$	0,550±0,012*** $p_{1-4}<0,001$; $p_{2-4}<0,01$; $p_{3-4}<0,01$;	0,485±0,018*** $p_{1-5}>0,05$; $p_{2-5}>0,05$; $p_{3-5}>0,05$; $p_{4-5}>0,05$	0,532±0,016** $p_{1-6}<0,001$; $p_{2-6}>0,05$; $p_{3-6}<0,05$; $p_{4-6}>0,05$; $p_{5-6}>0,05$
Імуноглобуліни класу А, Г/л	1,98±0,06	1,78±0,077***	1,83±0,071 $p_{1-2}>0,05$;	1,60±0,027** $p_{1-3}>0,05$ $p_{2-3}>0,05$	1,93±0,076 $p_{1-4}>0,05$; $p_{2-4}>0,05$; $p_{3-4}>0,05$;	1,48±0,166*** $p_{1-5}>0,05$; $p_{3-5}>0,05$; $p_{2-5}<0,05$; $p_{4-5}<0,05$	1,87±0,080 $p_{1-6}>0,05$; $p_{2-6}>0,05$; $p_{3-6}>0,05$; $p_{4-6}>0,05$; $p_{5-6}<0,05$
Імуноглобуліни класу М, Г/л	1,44±0,06	1,33±0,056	1,56±0,042 $p_{1-2}>0,05$;	2,10±0,093*** $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$	2,22±0,082*** $p_{1-4}<0,001$; $p_{2-4}<0,001$; $p_{3-4}>0,05$;	2,83±0,101*** $p_{1-5}<0,001$; $p_{2-5}<0,001$; $p_{3-5}<0,001$; $p_{4-5}<0,001$	1,90±0,037*** $p_{1-6}<0,001$; $p_{3-6}<0,05$; $p_{2-6}<0,001$; $p_{4-6}<0,001$; $p_{5-6}<0,001$
Імуноглобуліни класу G, Г/л	9,49±0,34	10,63±0,394	12,1±0,217*** $p_{1-2}<0,001$;	15,5±0,404*** $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$	16,0±0,181*** $p_{1-4}<0,001$; $p_{2-4}<0,001$; $p_{3-4}>0,05$;	18,1±0,195*** $p_{1-5}<0,001$; $p_{2-5}<0,001$; $p_{3-5}<0,001$; $p_{4-5}<0,001$	11,9±0,270*** $p_{1-6}<0,05$; $p_{2-6}>0,05$; $p_{3-6}<0,001$; $p_{4-6}<0,001$; $p_{5-6}<0,001$

Примітки: * – ступінь вірогідності різниці показників щодо контрольної групи: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$; p_{1-2} , p_{1-3} , p_{2-4} – вірогідність різниці показників у хворих різних груп.

Крім цього, у хворих із деякими формами ВХ виявлено вірогідне збільшення вмісту IgM та IgG порівняно з показниками в осіб контрольної групи (відповідно: у хворих із папульозно-пустульозною формою – на 45,80 і 63,33 %, з пустульозною – на 54,17 і 68,60 %, з конглобатною – на 96,53 і 90,73 % ($p < 0,001$)).

Отже, у більшості обстежених хворих з акне зафіксовано різного ступеня зміни визначених показників системного імунітету – вірогідне зменшення відносного й абсолютного числа загальних лімфоцитів, Т-лімфоцитів та їх субпопуляцій з одночасним зростанням кількості В-лімфоцитів та вмісту IgM і IgG. Це свідчить про формування у таких пацієнтів вторинного імунодефіцитного стану за Т-ланкою з активацією гуморальної ланки імунітету у відповідь на виникнення запалення шкіри. Найбільш істотні зміни досліджуваних показників системного імуні-

тету з виснаженням Т-клітинної ланки імунітету визначено у хворих із папульозно-пустульозною та пустульозною формами, а особливо – з конглобатною формою акне, що обґрунтовує диференційоване призначення таким пацієнтам імуноотропних лікарських засобів у комплексному лікуванні.

Висновки. У хворих із акне виявлено зміни показників системного імунітету, які свідчать про формування вторинного імунодефіцитного стану за Т-клітинною ланкою з адекватною відповіддю гуморального імунітету. Констатовано наявність взаємозв'язку між характером змін показників системного імунітету та клінічними варіантами звичайних форм вугрової хвороби, що обґрунтовує диференційоване призначення в комплексному лікуванні таких пацієнтів імунокоригувальних засобів.

Список літератури

1. Запольский МЕ, Лебедюк МН, Прокофьева НБ, Иванов ДВ, Добровольская АВ, Квитко ЛП. Анализ факторов, влияющих на развитие тяжелых форм акне. Український журнал дерматології, венерології, косметології. 2017;3(66):21–27 (Zapolskiy ME, Lebediuk MM, Prokofyeva NB, Ivanov DV, Dobrovolska AV, Kvitko LP. Analysis of factors influencing the development of acne severe forms. Ukrainian Journal of Dermatology, Venereology, Cosmetology. 2017;3(66):21–27) (Russian).
2. Денисенко ОІ, Іринчин ГВ. Стан клітинного і гуморального системного імунітету та фагоцитозу у хворих на вугрову хворобу. Дерматовенерологія. Косметологія. Сексопатологія. 2008;1-2(11):41–45 (Denisenko OI, Irinchin GV. State of cellular and humoral system immunity and phagocytosis in patients with acne. Dermatovenerol. Cosmetol. Sexopathol. 2008;1-2 (11):41–45) (Ukrainian).
3. Карвацька ЮП, Денисенко ОІ. Стан системного імунітету у хворих на вульгарні вугрі з різним ступенем змін біоценозу порожнини товстої кишки. Український журнал дерматології, венерології, косметології. 2014;1(52):35–40 (Karvatska YP, Denysenko OI. The state of systemic immunity in patients with acne vulgaris with different degrees of changes in biocenosis of the large intestine. Ukrainian Journal of Dermatology, Venereology, Cosmetology. 2014;1(52):35–40) (Ukrainian).

4. Gamble R, Dunn J, Dawson A, Petersen B, McLaughlin L, Small A et al. Topical antimicrobial treatment of acne vulgaris: an evidence-based review. *Am J Clin Dermatol.* 2012;13(1):141-152. <https://doi.org/10.2165/11597880-000000000-00000>
5. Leccia MT, Auffret N, Poli F, Claudel JP, Corvec S, Dreno B. Topical acne treatments in Europe and the issue of antimicrobial resistance. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29(8):1485-1492. <https://doi.org/10.1111/jdv.12989>
6. Pawin H, Chivot M, Beylot C, Faure M, Poli F, Revuz J et al. Living with Acne: A study of Adolescents' Personal Experiences. *Dermatology.* 2007. 215(4):308-314. <https://doi.org/10.1159/000107624>
7. Sagransky M, Yentzer BA, Feldman SR. Benzoyl peroxide: A review of its current use in the treatment of acne vulgaris. *Expert Opin Pharmacother.* 2009;10(15):2555-2562. <https://doi.org/10.1517/14656560903277228>
8. Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, Alikhan A, Baldwin HE, Berson DS et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74(5):945-973. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.12.037>
9. Zouboulis C, Schagen S, Alestas T. The sebocyte culture: a model to study the pathophysiology of the sebaceous gland in seborrhea, seborrhoea and acne. *Arch Dermatol Res.* 2008;300(8):397-413. <https://doi.org/10.1007/s00403-008-0879-5>

Стаття надійшла до редакції журналу 20 березня 2018 р.

Особливості змін основних показників системного імунітету хворих на акне та їх залежності від клінічних форм перебігу дерматозу

О. О. Сизон, М. О. Дашко

Вступ. Вугрова хвороба (акне) – хронічний, із рецидивним перебігом дерматоз, який посідає одне з чільних місць у структурі дерматологічних хвороб, особливо в осіб молодого віку, є частою причиною стійких рубцевих змін шкіри, негативно впливає на психоемоційний стан хворих, якість їхнього життя й працездатність. Патогенез акне – складний, багатфакторний процес, важливу роль у якому відіграють зміни імунної реактивності організму.

Мета. З'ясувати особливості змін основних показників системного імунітету у хворих на акне та їх залежності від клінічних форм перебігу дерматозу.

Матеріали й методи. Під нашим спостереженням перебували 134 хворі (83 (61,94 %) жінки та 51 (38,06 %) – чоловік) віком від 18 до 35 років. Згідно з клінічною класифікацією акне (Plewing G. & Kligman A.M., 1994), у 27 (20,15 %) хворих діагностовано комедонну форму акне, у 41 (30,60 %) – папульозну, в 11 (8,21 %) – папульозно-пустульозну, у 30 (22,39 %) – пустульозну, у 10 (7,46 %) – конглобатну і в 15 (11,19 %) – постакне. Групу контролю склали 34 практично здорові особи (донори) аналогічного віку.

Результати. У більшості обстежених хворих із акне виявлено різного ступеня зміни визначених показників системного імунітету – вірогідне зменшення відносного й абсолютного числа загальних лімфоцитів, Т-лімфоцитів та їх субпопуляцій з одночасним зростанням кількості В-лімфоцитів і вмісту IgM і IgG, що свідчить про формування вторинного імунодефіцитного стану за Т-ланкою з активацією гуморальної ланки імунітету у відповідь на запалення шкіри. Найбільш істотні зміни досліджуваних показників системного імунітету з виснаженням Т-клітинної ланки імунітету зафіксовано у хворих із папульозно-пустульозною та пустульозною формами, а особливо – з конглобатною формою акне, що обґрунтовує диференційоване призначення їм імуноотропних лікарських засобів у комплексному лікуванні.

Висновки. У хворих із акне констатовано зміни показників системного імунітету, які свідчать про формування вторинного імунодефіцитного стану за Т-клітинною ланкою з адекватною відповіддю гуморального імунітету. Наявність взаємозв'язку між характером змін показників системного імунітету та клінічними варіантами звичайних форм вугрової хвороби вимагає диференційованого призначення в комплексному лікуванні таких пацієнтів імунокоригувальних засобів.

Ключові слова: акне, системний імунітет, клінічний перебіг.

Features of Changes of Main Indices in Acne Patients Systemic Immunity and Their Dependence on Clinical Forms of Dermatoses Course

O. Syzon, M. Dashko

Introduction. Acne is a chronic recurrent dermatosis represented with a complex of multifactorial subjective and objective symptoms pathogenetically united in a pathologic process, which is accompanied by the functional

abnormalities of sebaceous glands and propagation of *Propionibacterium acne*, psycho-emotional disorders, and torpidity of treatment.

Today, it has been established that acne pathogenesis is a complex, multifactorial process, where changes in the immune response of an organism plays an important role. Hence, the establishment of the nature of changes in individual indicators of systemic immunity in acne patients as well as their dependence on the clinical variations of common acne forms is a topical task of modern dermatology since this will allow to clarify their basic pathogenetic mechanisms and develop differentiated treatment methods.

Study objective is to define the specific nature of changes in main indicators in acne patients systemic immunity and their dependence on clinical forms of dermatosis course.

Materials and methods. So far we have examined 134 patients (83 (61.94 %) females and 51 (38.06 %) males aged from 18 to 35), who were admitted to be treated in/out-patiently at the 1st and 2nd department of Municipal Institution of Lviv Regional Council "Lviv Regional Dermatovenerologic Dispensary". According to the clinical classification of acne (Plewing G., Kligman A. M., 1994) in 27 (20.15 %) patients we have detected a comedonal form of acne, in 41 (30.60 %) – papular acne, in 11 (8.21 %) – papular-pustular acne, in 30 (22.39 %) – pustular acne, in 10 (7.46 %) – conglobate acne, and in 15 (11.19 %) – post-acne. In 42 (31.34 %) patients we have established mild acne, in 67 (50.00 %) – moderate acne, in 10 (7.46 %) – severe acne, and in 15 (11.19 %) – post-acne. Only 39 (29.10 %) patients were suffering from acne for one year, whilst 95 (70.90 %) – from one to three years.

To assess several systemic immune indicators in acne patients in general and, depending on the clinical variations of common acne forms, we have detected the total and relative quantity of T-lymphocytes (CD3+), T-helper (CD3+CD4+) and T-suppressor lymphocytes (CD3+CD8+), the number of B-lymphocytes (CD19+) and the content of serum immunoglobulins (Ig) pertaining to M, G, A classes by indirect immunofluorescence method using monoclonal antibodies to cell surface antigens. The control group consisted of 34 practically healthy individuals (donors) of the same sex and age.

Statistical analysis of the study results was carried out subjected to the methods of statistical analysis using Statistica 7.0 software; the relevant mean difference of $p < 0.05$ was considered.

Study results and discussion. Consequently, in the majority of examined acne patients different degree of change in certain indicators of systemic immunity has been established, i.e. a probable decrease in the relative and absolute number of general lymphocytes, T-lymphocytes and their sub-populations with the simultaneous increase in the number of B-lymphocytes and the content of IgM and IgG, which in general testifies to the formation of a secondary immunodeficiency state per the T-segment with the activation of immune humoral segment in response to the onset of skin inflammation. The most significant changes in the studied indicators of systemic immunity, associated with the depletion of T-cellular immunity segment, have been established in patients with papular-pustular and pustular acne forms, and, especially, in those with conglobate acne, which substantiates the differentiated administration of immunocorrective medications for such patients as a part of the integrated treatment.

Conclusions. Changes in the indicators of systemic immunity in acne patients have been established, which indicates the formation of a secondary immunodeficiency state per the T-cell segment with an adequate response of humoral immunity. The existence of relationship between the nature of changes in the indicators of systemic immunity and clinical variations of common blemishes disease forms has been identified, which justifies the differentiated administration of immunocorrective medications for such patients as a part of their integrated treatment.

Keywords: acne, systemic immunity, clinical course.



М. О. Абрагамович, М. Л. Фармага

Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького

Клінічні маркери синтропічних коморбідних уражень системи кровообігу у хворих на цироз печінки

Вступ. Коморбідність посідає чільне місце серед проблем сучасної медицини. Через те що популяція населення старіє, хронічні хвороби нагромаджуються, однак методи лікування не завжди ефективні.

Не є винятком і хвороби печінки, які неможливо розглядати окремо від хвороб інших органів і систем. Синтропічні коморбідні ураження не лише ускладнюють перебіг захворювання, але й визначають тактику лікування і прогноз пацієнтів [1]. Серед синтропічних коморбідних уражень цирозу печінки (ЦП) – кінцевої стадії хронічних дифузних захворювань печінки – одними з найбільш поширених вважають ураження системи кровообігу, які трапляються у 70,0–90,0 % хворих на ЦП [1, 3, 4].

Відомо, що синтропічні ураження системи кровообігу у хворих на ЦП охоплюють дві окремі нозології – кардіоміопатію (КМП) з характерними змінами структури і функції серця та стійку артеріальну гіпотонію з властивими для неї особливостями добового ритму й варіабельності артеріального тиску, діагностика яких вимагає спеціальних обстежень: ехокардіографії з доплерографією, добового моніторингу артеріального тиску тощо [5].

Мета дослідження. Позаяк спеціальні діагностичні методи не завжди доступні лікареві первинної ланки, виділити з-поміж результатів за цих умов обстеження хворих із ЦП клінічні маркери синтропічних коморбідних уражень печінки – КМП і стійкої артеріальної гіпотонії, що дало б змогу віднести пацієнта до відповідної групи ризику та скерувати на дообстеження.

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 та відповідними законами України, у рандомізований спосіб із попередньою стратифікацією за наявністю ЦП у дослідження залучено 603 хворих

(445 чоловіків (73,8 %) і 158 жінок (26,2 %) віком від 19 до 80 років (середній вік $49,2 \pm 10,6$ року)), які лікувалися в 2012–2015 рр. у Львівському обласному гепатологічному центрі, створеному на базі кафедри внутрішньої медицини № 1 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького та гастроентерологічного відділу Львівської обласної клінічної лікарні.

Пацієнтам проводили комплексне клінічно-лабораторне та інструментальне обстеження всіх органів і систем до початку лікування відповідно до наказів Міністерства охорони здоров'я України від 13.06.2005 № 271 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Гастроентерологія», № 436 від 03.07.2006 р. «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Кардіологія».

Серед обстежених 603 хворих на ЦП виокремили 490 (81,3 %) хворих на ЦП з позапечінковими ураженнями системи кровообігу (дослідна група (ДГ), поділена на три підгрупи: за наявністю лише синтропічної КМП (103 пацієнти) – ДГ А, тільки синтропічної артеріальної гіпотонії (89 пацієнтів) – ДГ Б, інші (306 пацієнтів)), а також 113 хворих (18,7 %), що не мали ураження системи кровообігу (група порівняння (ГП)).

Дослідження присвячене статистичному аналізу з підрахунком шансів поставити правильний діагноз синтропічного ураження органів системи кровообігу, використовуючи окремий показник – маркер, який можна виявити під час первинного обстеження пацієнта. Достовірну вірогідність діагнозу визначали за допомогою показників діагностичної цінності: чутливості, специфічності й точності. Чутливість (істинно позитивна пропорція) – показник медичної статистики, що відображає частку позитивних результатів, які правильно ідентифікують хворого суб'єкта саме як хворого, специфічність (істинно негативна пропорція) – показник, що надає інформацію про частку негативних результатів,

які правильно визначають здорового суб'єкта як такого, а точність – частка правильно поставленого діагнозу на основі інформації про позитивний чи негативний результат [2]. На основі цих показників визначено співвідношення шансів – число, що показує наскільки відсутність або наявність певного результату асоційовані з наявністю чи відсутністю конкретного захворювання у статистичній групі, та коефіцієнт асоціації (чи контингенції), що характеризує наскільки тісний стохастичний зв'язок між якісними ознаками – альтернативними випадковими величинами [2]. Дослідження виконували в чотири послідовні кроки, які передбачали оцінку демографічної інформації, скарги пацієнтів, інформації з анамнезу та результатів об'єктивного огляду.

Фактичний матеріал опрацьовано на персональному комп'ютері в програмі MS Excel та SPSS на основі таблиць спряженості з обчисленням показників діагностичної цінності. Зв'язок між КМП (чи артеріальною гіпотонією) і показником, який досліджували, вважали підтвердженим за умов перевищення за модулем коефіцієнтом асоціації 0,5 (або 0,3 для коефіцієнта контингенції).

Результати дослідження та їх обговорення. Перший крок полягав у аналізі інформації з паспорта пацієнта, а саме – його статеві належності та віку. Як бачимо з табл. 1, серед пацієнтів ДГ А 69 чоловіків і 34 жінки, серед пацієнтів ДГ Б – 68 і 21, серед ГП – 86 і 27 відповідно. Чутливість показника (належність до чоловічої статі) щодо діагностики КМП, тобто кількість чоловіків із КМП становить 66,99 %, а щодо виявлення артеріальної гіпотонії – 76,40 %. Специфічність показника, що відображає кількість жінок без КМП чи артеріальної гіпотонії, становить 23,76 і 28,24% відповідно. Точність, а саме належність до чоловічої чи жіночої статі, у 38,36 % випадків дає змогу правильно передбачити наявність КМП, у 42,30 % випадків – артеріальну гіпотонію. Серед чоловіків рідше трапляється КМП і в 1,27 разу частіше – артеріальна гіпотонія, ніж серед жінок. Проте не виявлено статистично підтвердженого зв'язку між маркером і синтропічними ураженнями системи кровообігу: між маркером і КМП – непідтверджений обернений зв'язок (коефіцієнт асоціації -0,23) та між маркером і артеріальною гіпотонією – непідтверджений прямий зв'язок (коефіцієнт асоціації 0,12).

Таблиця 1

Демографічна інформація як маркер синтропічних уражень системи кровообігу у хворих на цироз печінки

Демографічна інформація у пацієнтів із ЦП	Дослідні групи								ГП, n = 113
	ДГ А, n = 103				ДГ Б, n = 89				
	N	Чутливість	Специфічність	Точність	N	Чутливість	Специфічність	Точність	N
Стать чоловіча	69	66,99	23,76	38,36	68	76,40	28,24	42,30	86
Вік молодий/зрілий	9*	91,26	50,00	63,93	56*	62,92	75,00	71,48	45
Вік середній/похилий	94*				33*				68

Примітка. * – різниця статистично значима ($p < 0,05$).

На час огляду у ДГ А було 3 пацієнти молодого віку (18–29 років), 6 пацієнтів – зрілого (30–44 роки), 90 пацієнтів – середнього (45–59 років) та 4 пацієнти – похилого віку (60–74 роки). У ДГ Б було 7 пацієнтів молодого віку, 49 – зрілого, 24 – середнього і 9 – похилого. У ГП налічувалося 13 пацієнтів молодого віку, 32 – зрілого, 59 – середнього і 9 – похилого. У пацієнтів із КМП чутливість показника (середній чи похилий вік хворого) становить 91,26 %, специфічність – 50,00 %, точність – 63,93 %. Отже, серед пацієнтів середнього або похилого віку КМП у 10,44 разу поширеніша, ніж серед пацієнтів молодого або зрілого віку. Відповідно до проведених обчислень між віком хворих та КМП зафіксовано підтверджений прямий зв'язок (коефіцієнт асоціації 0,83). У пацієнтів із артеріальною гіпотонією чутливість маркера (молодий або зрілий вік) становить 62,92 %, специфічність – 75,00 %, точність – 71,48 %. Це вказує на те, що серед пацієнтів молодого або зрілого віку артеріальна гіпотонія трапляється у 5,09 разу частіше, ніж серед пацієнтів середнього або похилого віку. Ми виявили прямий зв'язок між віком пацієнтів і наявністю артеріальної гіпотонії.

Отже, результати дослідження підтверджують, що стать пацієнта не дає інформації про наявність синтропічного ураження системи кровообігу, на відміну від віку, що може достовірно вказувати на КМП (середній і похилий вік) чи артеріальну гіпотонію (молодий і зрілий вік), тобто його можна використовувати як один зі статистично достовірних маркерів синтропічних серцево-судинних захворювань у хворих на ЦП.

Другий крок дослідження передбачав вивчення скарги хворих на ЦП та виокремлення тих, які можна застосовувати як маркери синтропічних уражень системи кровообігу (табл. 2). У всіх пацієнтів ДГ А виявлено скарги на біль і/або важкість у правому підбер'ї. Біль і/або важкість справа зафіксовано у 81 пацієнта ДГ, а також у 99 пацієнтів ГП. Чутливість показника як маркера КМП становить 100,00 %, а як маркера артеріальної гіпотонії – 91,01 %, специфічність – 8,63 і 4,27 % відповідно, а точність – 40,00 і 30,00 % відповідно. Ми зафіксували, що біль і/або важкість у правому підбер'ї менш поширені серед пацієнтів із артеріальною гіпотонією, ніж серед пацієнтів без неї. Однак підтвердженого зв'язку між показником та наявністю КМП чи артеріальної гіпотонії не виявлено.

Скарги як маркер синтропічних уражень системи кровообігу у хворих на цироз печінки

Скарги у пацієнтів із ЦП	Дослідні групи								ГП, n = 113
	ДГ А, n = 103				ДГ Б, n = 89				N
	N	Чутли- вість	Спе- цифіч- ність	Точ- ність	N	Чутли- вість	Спе- цифіч- ність	Точ- ність	
Біль і/або важкість у правому підребер'ї	103	100,00	8,63	40,00	81	1,01	4,27	30,00	99
Біль і/або важкість у лівому підребер'ї	12*	11,65	51,98	38,36	56*	62,92	75,46	71,80	41
Нудота	103	100,00	15,38	44,63	71*	79,78	5,74	27,85	91
Здуття	14	13,59	82,19	59,02	19	21,35	85,65	66,89	17
Періодичне блювання	19	18,44	84,59	67,89	21	23,60	79,17	62,95	26
Закрепи	17	16,50	75,25	55,41	32	35,96	83,80	69,84	18
Неоформлені випорожнення	20	19,41	82,18	60,98	18	20,22	82,41	64,26	18
Біль у суглобах	0	0,00	91,88	60,33	7	7,87	95,73	69,67	9
Біль у кістках	4	3,88	95,05	64,26	5	5,62	95,83	69,51	5
Біль у м'язах	58	56,31	53,47	54,43	41	46,07	48,61	47,87	53
Парестезії	75	72,82	35,64	48,20	73	82,02	38,89	51,48	57
Загальна слабкість	103	100,00	0,51	34,67	89	100,00	0,47	30,00	107

Примітка. * – різниця статистично значима ($p < 0,05$).

Між показником і КМП у пацієнтів є статистично непідтверджений прямий зв'язок (коефіцієнт контингенції 0,18), а між наявністю больового синдрому та артеріальної гіпотонії – статистично непідтверджений обернений зв'язок (коефіцієнт асоціації -0,38).

Скарги на біль і/або відчуття важкості у лівому підребер'ї зафіксовано у 12 пацієнтів ДГ А, у 56 пацієнтів ДГ Б та у 41 пацієнта ГП. Чутливість показника для діагностики КМП досягає 11,65 %, а для діагностики артеріальної гіпотонії – 62,92 %, специфічність – 51,98 і 75,46 % відповідно, точність – 38,36 і 71,80 % відповідно. Ці скарги рідше трапляються у пацієнтів із КМП, ніж у пацієнтів без КМП, та у 5,22 разу частіше у пацієнтів із артеріальною гіпотонією, ніж без неї. Отже, виявлено підтверджений обернений зв'язок між маркером і КМП (коефіцієнт асоціації -0,75) та підтверджений прямий зв'язок між маркером і артеріальною гіпотонією (коефіцієнт асоціації 0,68).

Скарги на нудоту зафіксовано в усіх пацієнтів ДГ А, у близько 4/5 пацієнтів ДГ Б (71) і ГП (94). Чутливість маркера становить 100,00 % щодо виявлення КМП та 79,78 % щодо виявлення артеріальної гіпотонії, специфічність – 15,38 і 5,74 % відповідно, а точність – 44,63 і 27,85 % відповідно. Скарги на нудоту менш поширені серед хворих із артеріальною гіпотонією, ніж без неї. Отримана інформація свідчить про відсутність зв'язку між наявністю нудоти й КМП (коефіцієнт контингенції 0,24) і про підтверджений обернений зв'язок між скаргами на нудоту та артеріальною гіпотонією (коефіцієнт асоціації -0,61).

У ДГ А 14 пацієнтів скаржилися на здуття живота, у ДГ Б – 19, у ГП – 17. Чутливість маркера щодо діагностики КМП становить 13,59 %, для виявлення артеріальної гіпотонії – 21,35 %, специфічність – 82,18

і 85,65 % відповідно, точність – 59,02 і 66,89 % відповідно. Хоча скарги на здуття живота рідше трапляються серед пацієнтів із КМП, ніж без неї та у 1,62 разу частіше серед пацієнтів із артеріальною гіпотонією, ніж без неї, не зафіксовано статистично достовірного зв'язку між маркером і синтропічними ураженнями органів кровообігу: з КМП – непідтверджений обернений зв'язок (коефіцієнт асоціації -0,16), з артеріальною гіпотонією – непідтверджений прямий зв'язок (коефіцієнт асоціації 0,24).

На періодичне блювання скаржилися 19 пацієнтів ДГ А, 21 – ДГ Б і 26 – ГП. Чутливість як маркера КМП становить 18,44 %, а як маркера артеріальної гіпотонії – 23,60 %, специфічність – 84,59 і 79,17 %, точність – 67,89 і 62,95 % відповідно. Періодичне блювання виникає в 1,24 разу частіше у пацієнтів із КМП, ніж без неї, та у 1,17 разу частіше у пацієнтів із артеріальною гіпотонією, ніж без неї. Не виявлено статистично достовірного зв'язку між маркером і синтропічними захворюваннями серцево-судинної системи у хворих на ЦП: між маркером і КМП виявлено непідтверджений прямий зв'язок (коефіцієнт асоціації 0,11) та між маркером і артеріальною гіпотонією – також непідтверджений прямий зв'язок (коефіцієнт асоціації 0,08).

Закрепи спостерігались у 19 пацієнтів ДГ А, 32 пацієнтів ДГ Б та 18 пацієнтів ГП. Чутливість наявності скарги щодо діагностики КМП становить 16,50 %, а щодо діагностики артеріальної гіпотонії – 35,95 %, специфічність – 75,25 і 83,80 % відповідно, точність – 55,41 і 69,83 % відповідно. Закрепи рідше трапляються у пацієнтів із КМП, ніж у пацієнтів без КМП, та у 2,90 разу частіше у пацієнтів із артеріальною гіпотонією, ніж без неї. Але достовірно підтвердженого зв'язку

між маркером і КМП (непідтверджений обернений зв'язок, коефіцієнт асоціації -0,25) і між маркером та артеріальною гіпотонією (непідтверджений прямий зв'язок, коефіцієнт асоціації 0,49) не виявлено.

Скарги на рідкі, неоформлені випорожнення висловлювали 20 пацієнтів ДГ А, 18 пацієнтів ДГ Б й стільки ж пацієнтів ГП. Чутливість скарги як маркера КМП становить 19,42 %, а як маркера артеріальної гіпотонії – 20,22 %, специфічність – 82,18 і 82,41 % відповідно, точність – 60,98 і 64,26 % відповідно. Неоформлені випорожнення в 1,11 разу частіше зафіксовано серед пацієнтів з КМП, ніж без КМП, та у 1,19 разу частіше серед пацієнтів із артеріальною гіпотонією, ніж без неї. Однак між показником і синтропічними ураженнями серцево-судинної системи зв'язку не виявлено: з КМП – непідтверджений прямий зв'язок (коефіцієнт асоціації 0,05), як і з артеріальною гіпотонією (коефіцієнт асоціації 0,09).

У ДГ А скарг на біль у суглобах не зафіксовано, на відміну від ДГ Б і ГП, де відповідно 7 і 9 пацієнтів висловили такі скарги. Чутливість показника щодо діагностики КМП дорівнює 0,00 %, а чутливість щодо виявлення артеріальної гіпотонії – 7,00 %. Специфічність показника становить 91,88 і 95,73 % відповідно, точність – 60,33 і 69,67 % відповідно. Отже, скарги на біль у суглобах у 1,92 разу більш поширені серед пацієнтів із артеріальною гіпотонією, ніж серед пацієнтів без неї. Однак існує непідтверджений обернений зв'язок між артралгіями та КМП (коефіцієнт контингенції -0,17) та непідтверджений прямий зв'язок між артралгіями й артеріальною гіпотонією (коефіцієнт асоціації 0,31).

Скарги на біль у кістках виявлено у чотирьох пацієнтів ДГ А, у п'яти пацієнтів ДГ Б та у п'яти пацієнтів ГП. Чутливість показника для діагностики КМП становить 3,88 %, артеріальної гіпотонії – 5,62 %, специфічність – 95,05 і 95,83 % відповідно, точність – 64,26 і 69,51 % відповідно. Осальгії менш поширені серед пацієнтів із КМП, ніж без КМП, та у 1,37 разу більш поширені серед пацієнтів із артеріальною гіпотонією, ніж без неї. Проте достовірного зв'язку між показником і синтропічними ураженнями органів кровообігу не виявлено: між осальгіями та КМП – непідтверджений обернений зв'язок (коефіцієнт асоціації -0,13), а між осальгіями й артеріальною гіпотонією – непідтверджений прямий зв'язок (коефіцієнт асоціації 0,16).

На біль у м'язах досить часто скаржилися хворі на ЦП: 58 – у ДГ А, 41 – у ДГ Б, 53 – у ГП. Чутливість міальгій, як маркера КМП, становить 56,31 %, а як маркера артеріальної гіпотонії – 46,07 %, специфічність – 63,47 і 48,61 % відповідно, точність – 54,43 і 47,87 % відповідно. Міальгії траплялися у 1,48 разу частіше серед пацієнтів із КМП, ніж без неї, та рідше серед пацієнтів із артеріальною гіпотонією, ніж без неї. Між маркером і КМП виявлено непідтверджений прямий зв'язок (коефіцієнт асоціації 0,19), а між маркером і артеріальною гіпотонією – непідтверджений обернений зв'язок (коефіцієнт асоціації -0,11).

На постійне відчуття поколювання, лоскотання, печіння шкіри без видимих її дефектів скаржилися

75 пацієнтів ДГ А, 73 пацієнти ДГ Б та 57 пацієнтів ГП. Чутливість парестезій щодо діагностики КМП досягає 72,82 %, а щодо діагностики артеріальної гіпотонії – 82,02 %, специфічність – 35,64 і 38,89 % відповідно, точність – 48,20 і 51,48 % відповідно. Парестезії фіксували в 1,48 разу частіше серед пацієнтів із КМП, ніж без КМП, у 2,90 разу частіше серед пацієнтів з артеріальною гіпотонією, ніж без неї. Виявлено непідтверджений прямий зв'язок між показником і КМП (коефіцієнт асоціації 0,19) і між показником та артеріальною гіпотонією (коефіцієнт асоціації 0,49).

Скарги на загальну слабкість і втому зафіксовано у всіх пацієнтів ДГ А і ДГ Б та у 107 хворих ГП. Чутливість показника щодо виявлення КМП, як і артеріальної гіпотонії, досягає 100,00 %, специфічність – 0,51 і 0,47 % відповідно, а точність – 34,67 і 30,00 % відповідно. Між показником і КМП існує непідтверджений прямий зв'язок (коефіцієнт контингенції 0,04), як і між показником та артеріальною гіпотонією (коефіцієнт контингенції 0,04).

Отже, з-поміж значної кількості скарг у хворих на ЦП для діагностики синтропічних уражень системи кровообігу доцільно брати до уваги лише скарги на біль і/або важкість у лівому підбер'ї та скарги на нудоту. Біль зліва достовірно заперечує діагноз КМП і вказує на наявність артеріальної гіпотонії. Нудота достовірно свідчить про відсутність у пацієнта стійкої артеріальної гіпотонії.

Третій крок полягав у виявленні маркерів з-поміж інформації, отриманої під час збору анамнезу. Результати дослідження наведено в табл. 3. За тривалістю захворювання печінки (від появи перших скарг до огляду) ми умовно поділили пацієнтів із ЦП на дві групи: ті, що хворіють три роки і менше, й ті, що хворіють більше трьох років. У ДГ А пацієнтів з анамнезом ЦП три роки і менше було 36, із анамнезом більше трьох років – 67, у ДГ Б – 12 і 77 відповідно, у ГП – 90 і 23 відповідно. Чутливість маркера (тривалість ЦП більше трьох років) щодо виявлення КМП становить 65,05 %, а щодо виявлення артеріальної гіпотонії – 86,52 %, специфічність – 50,50 і 58,33 % відповідно, точність – 55,41 і 66,56 % відповідно. Серед пацієнтів, що мають КМП, ЦП тривалістю більше трьох років трапляється в 1,90 разу частіше, ніж серед пацієнтів без КМП, а серед пацієнтів із артеріальною гіпотонією – у 8,98 разу частіше, ніж серед пацієнтів без неї. Між наявністю КМП і тривалістю ЦП не виявлено достовірного зв'язку (непідтверджений прямий зв'язок, коефіцієнт асоціації 0,31), але між артеріальною гіпотонією і маркером є підтверджений прямий зв'язок (коефіцієнт асоціації 0,80).

Кровотеч із варикозно розширених вен стравоходу в анамнезі пацієнтів із КМП не зазначено, тоді як у пацієнтів зі стійкою артеріальною гіпотонією у анамнезі вказано 31 такий випадок. У анамнезі 9 пацієнтів ГП зафіксовано кровотечу з варикозно розширених вен стравоходу. Чутливість показника для діагностики КМП дорівнює 0,00 %, для діагностики артеріальної

гіпотонії – 34,83 %, специфічність – 80,20 і 95,83 % відповідно, точність – 53,11 і 78,03 % відповідно. Кровотеча в анамнезі пацієнтів зі стійкою артеріальною гіпотонією зафіксована у 12,29 разу частіше, ніж серед пацієнтів без неї. Між КМП і показником виявлено

непідтверджений обернений зв'язок (коефіцієнт контингенції -0,28), а між артеріальною гіпотонією та показником – підтверджений прямий зв'язок (коефіцієнт асоціації 0,85).

Таблиця 3

Інформація з анамнезу як маркер синтропічних уражень системи кровообігу у хворих на цироз печінки

Інформація з анамнезу пацієнтів з ЦП		Дослідні групи								ГП, n = 113
		ДГ А, n = 103				ДГ Б, n = 89				
		N	Чутли- вість	Спе- цифіч- ність	Точ- ність	N	Чутли- вість	Спе- цифіч- ність	Точ- ність	N
Тривалість ЦП	>3 років	67	65,05	50,50	55,41	77*	86,52	58,33	66,56	23
Кровотеча з варикозно розширених вен стравоходу		0	0,00	80,20	53,11	31*	34,83	95,83	78,03	9
Етіологія	Алкоголь	69	66,99	41,58	50,16	53	59,55	37,96	44,26	65
	ВГ В	0	0,00	95,05	62,95	7*	7,87	98,61	72,68	3
	ВГ С	1*	0,97	93,56	62,30	3	3,37	95,35	68,42	10
	Автоімунний	0	0,00	97,52	64,59	1	1,12	98,15	69,83	4
	Медикаментозний	1	0,97	99,01	65,90	0	0,00	98,61	69,84	2
	ВГ В + ВГ С	1*	0,97	92,08	61,31	9	10,11	96,30	71,15	7
	Алкоголь + ВГ В	27	26,21	89,11	67,87	10	11,24	81,94	61,31	12
	Алкоголь + ВГ С	4	3,88	92,08	62,30	6	6,74	93,52	68,20	10

Примітка. * – різниця статистично значима ($p < 0,05$).

Залежно від етіологічного чинника ЦП виділено моноетіологічний ЦП (внаслідок токсичної дії алкоголю, медикаментів, впливу вірусу гепатиту В або С, автоімунний), поліетіологічний поєднаний (вплив вірусів гепатиту В і С) та поліетіологічний комбінований (вплив алкоголю та вірусу гепатиту В або алкоголю та вірусу гепатиту С). Інших варіантів серед обстежених нами пацієнтів не зауважено. У пацієнтів ДГ А виявлено 69 випадків ЦП, спричиненого впливом лише алкоголю, у ДГ Б таких випадків було 53, а в ІП – 65. Чутливість маркера щодо правильного діагностування КМП становить 66,99 %, артеріальної гіпотонії – 59,55 %, специфічність – 41,58 і 37,96 % відповідно, точність – 50,16 і 44,26 % відповідно. Серед пацієнтів із КМП в 1,45 разу більше хворих на ЦП алкогольної етіології, ніж серед пацієнтів без КМП, а серед пацієнтів із артеріальною гіпотонією – менше порівняно з пацієнтами без артеріальної гіпотонії. Однак не виявлено достовірного зв'язку між маркером та серцево-судинними ускладненнями: між маркером і КМП зафіксовано непідтверджений прямий зв'язок (коефіцієнт асоціації 0,18), а між маркером і артеріальною гіпотонією – непідтверджений обернений зв'язок (коефіцієнт асоціації -0,05).

У ДГ А не виявлено пацієнтів, ЦП у яких виник унаслідок дії вірусу гепатиту В, у ДГ Б таких пацієнтів було семеро, а у ІП – троє. Чутливість такого етіологічного чинника як маркера КМП становить 0,00 %, як маркера артеріальної гіпотонії – 7,87 %, специфічність – 95,05 і 98,61 % відповідно, точність – 62,95 і 72,13 % від-

повідно. У пацієнтів зі стійкою артеріальною гіпотонією у 6,06 разу частіше фіксується ЦП, спричинений впливом лише вірусу гепатиту В, ніж у пацієнтів без артеріальної гіпотонії. Між етіологічним чинником і наявністю КМП виявлено непідтверджений обернений зв'язок (коефіцієнт контингенції -0,13), а між ним і наявністю артеріальної гіпотонії – підтверджений прямий зв'язок (коефіцієнт асоціації 0,72).

Серед пацієнтів ДГ А був один пацієнт, ЦП у якого виник під впливом вірусу гепатиту С. У ДГ Б таких пацієнтів було 3, у ІП – 10. Чутливість маркера щодо виявлення КМП становить 0,97 %, артеріальної гіпотонії – 3,37 %, специфічність – 93,56 і 95,35 % відповідно, а точність – 62,30 і 68,42 % відповідно. ЦП, спричинений вірусом гепатиту С, трапляється рідше як серед пацієнтів із КМП порівняно з пацієнтами без КМП, так і серед пацієнтів з артеріальною гіпотонією порівняно з пацієнтами без неї. Виявлено підтверджений обернений зв'язок між КМП та ЦП гепатит С-вірусної етіології (коефіцієнт асоціації -0,75) і непідтверджений обернений зв'язок між артеріальною гіпотонією і ЦП, зумовленим вірусом гепатиту С (коефіцієнт асоціації -0,17).

У ДГ А не було жодного пацієнта, ЦП якого був автоімунної етіології, у ДГ Б – один такий хворий, у ІП – чотири. Чутливість показника щодо виявлення КМП дорівнює 0,00 %, артеріальної гіпотонії – 1,12 %, специфічність – 97,52 і 98,15 % відповідно, точність – 64,59 і 69,84 % відповідно. Автоімунний ЦП трапляється

серед пацієнтів із артеріальною гіпотонією рідше, ніж серед пацієнтів без неї. Проте не виявлено зв'язку між показником і синтропічними ураженнями системи кровообігу: між маркером і КМП існує непідтверджений обернений зв'язок (коефіцієнт контингенції -0,09), як і між маркером та артеріальною гіпотонією (коефіцієнт асоціації -0,25).

ЦП, що виник унаслідок гепатотоксичного впливу медикаментів, діагностовано в одного пацієнта ДГ А і трьох пацієнтів ГП. У ДГ Б ЦП медикаментозної етіології не зафіксовано. Чутливість маркера для діагностики КМП становить 0,97 %, артеріальної гіпотонії – 0,00 %, специфічність маркера – 99,01 і 98,61 % відповідно, точність – 65,90 і 69,84 % відповідно. Серед пацієнтів із КМП медикаментозний ЦП трапляється рідше, ніж серед пацієнтів без неї. Однак статистично підтвердженого зв'язку між показником і серцево-судинними ускладненнями ЦП не виявлено: між маркером і КМП існує непідтверджений обернений зв'язок (коефіцієнт асоціації -0,01), як і між маркером та артеріальною гіпотонією (коефіцієнт контингенції -0,06).

У ДГ А був один випадок ЦП, зумовленого впливом вірусів гепатиту В і С. У ДГ Б таких випадків було 9, у ГП – 7. Чутливість показника для виявлення КМП становить 0,97 %, стійкої артеріальної гіпотонії – 10,11 %, специфічність – 92,08 і 96,30 % відповідно, точність – 61,31 і 71,15 % відповідно. Отже, серед пацієнтів із КМП ЦП, зумовлений вірусами гепатиту В і С, трапляється значно рідше, ніж серед пацієнтів без КМП, а серед пацієнтів із артеріальною гіпотонією такі етіологічні чинники ЦП фіксуються у 2,93 разу частіше, ніж серед пацієнтів без артеріальної гіпотонії. Виявлено підтверджений обернений зв'язок між КМП і маркером (коефіцієнт асоціації -0,80) та непідтверджений прямий зв'язок між артеріальною гіпотонією і маркером (коефіцієнт асоціації 0,49).

ЦП, спричинений поєднаним впливом алкоголю та вірусу гепатиту В, у ДГ А зафіксовано у 27 пацієнтів, у ДГ Б – у 10, а у ГП – у 12. Чутливість показника щодо діагностики КМП становить 26,21 %, артеріальної гіпотонії – 11,24 %, специфічність – 89,11 і 81,94 % відповідно, точність – 67,87 і 61,31 % відповідно. Отже, ЦП внаслідок дії алкоголю та вірусу гепатиту В спостерігається у 2,91 разу частіше у пацієнтів із КМП, ніж без неї, та значно рідше у пацієнтів із

артеріальною гіпотонією, ніж без неї. Проте статистично підтвердженого зв'язку між маркером і ускладненнями не виявлено: із КМП – непідтверджений прямий зв'язок (коефіцієнт асоціації 0,49), а з артеріальною гіпотонією – непідтверджений обернений зв'язок (коефіцієнт асоціації -0,27).

ЦП, зумовлений впливом алкоголю та вірусу гепатиту С, виявлено у 4 пацієнтів ДГ А, у 6 – ДГ Б та у 10 – ГП. Чутливість показника як маркера КМП становить 3,88 %, артеріальної гіпотонії – 6,74 %, специфічність – 92,08 і 93,52 % відповідно, точність – 62,30 і 68,20 % відповідно. ЦП вказаної етіології трапляється рідше серед пацієнтів із КМП, ніж без неї, та майже у такої ж кількості пацієнтів як із артеріальною гіпотонією, так і без неї. Між маркером і наявністю КМП виявлено непідтверджений обернений зв'язок (коефіцієнт асоціації -0,36), а між маркером і артеріальною гіпотонією – непідтверджений прямий (коефіцієнт асоціації 0,02).

Отже, завдяки аналізу інформації з анамнезу хворих на ЦП виявлено, що наявність ЦП гепатит С-вірусної етіології або комбінованої гепатит В- і С-вірусної етіології у хворих на ЦП може достовірно заперечувати діагноз КМП, а наявність ЦП тривалістю понад три роки, кровотечі з варикозно розширених стравохідних вен і/або наявність ЦП гепатит В-вірусної етіології незалежно одне від одного можуть достовірно вказувати на наявність у пацієнта синтропічної стійкої артеріальної гіпотонії.

Четвертий крок дослідження полягав у аналізі інформації, отриманої під час первинного об'єктивного обстеження пацієнта (табл. 4). Індекс маси тіла (ІМТ), обчислений за формулою А. Кетле, нижче 25 виявлено у 80 пацієнтів ДГ А, 42 пацієнтів ДГ Б, 64 пацієнтів ГП. Чутливість нормального або нижче норми ІМТ, як маркера КМП, становить 77,67 %, а як маркера артеріальної гіпотонії – 47,19 %, специфічність – 47,52 і 33,33 % відповідно, точність – 57,70 і 37,38 % відповідно. Отже, серед пацієнтів із низьким і нормальним ІМТ артеріальна гіпотонія в 3,15 разу більш поширена, ніж серед пацієнтів із високим ІМТ, а КМП менш поширена. Отже, виявлено підтверджений прямий зв'язок між наявністю нормального або нижче норми ІМТ та КМП (коефіцієнт асоціації 0,52), а також непідтверджений обернений зв'язок між ІМТ й артеріальною гіпотонією (коефіцієнт асоціації -0,38).

Таблиця 4

Результати огляду як маркери синтропічних уражень системи кровообігу у хворих на цироз печінки

Результати огляду пацієнтів із ЦП	Дослідні групи								ГП, n = 113
	ДГ А, n = 103				ДГ Б, n = 89				
	N	Чутли- вість	Спе- цифіч- ність	Точ- ність	N	Чутли- вість	Спе- цифіч- ність	Точ- ність	N
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Індекс маси тіла <25	80*	77,67	47,52	57,70	42	47,19	33,33	37,38	64
Жовтяничність шкіри	103*	100,00	45,69	64,33	56	62,92	27,01	37,67	51

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Жовтяничність склер	103*	100,00	40,59	60,66	60	67,42	24,54	37,05	60
Акроціаноз	25	24,27	84,16	63,93	21	23,60	83,33	65,90	11
Ксантоми, ксантилазми на шкірі	27	26,21	71,07	55,67	33	37,08	75,82	64,33	24
Геморагії на шкірі	30	29,13	73,09	58,00	33	37,08	76,30	64,67	20
Телеангіоектазії	68	66,02	33,17	44,26	76*	85,39	41,20	54,10	59
Пальмарна еритема	27	26,21	77,72	60,33	22	24,72	76,85	61,64	23
Підвищення температури тіла (>36,6 °C)	25	24,27	84,10	63,42	21	24,14	83,41	66,11	10
«Малиновий язик»	14	13,59	88,61	63,28	10	11,24	87,50	65,25	13
Асцит	35	33,98	39,09	37,33	82*	92,13	65,40	73,33	38
«Голова медузи»	3*	2,91	63,86	43,28	45*	50,56	67,82	62,54	62
Набряки на нижніх кінцівках	8*	7,77	57,65	40,47	52*	58,43	81,43	74,58	31
Гепатомегалія	76	73,79	30,69	45,25	86*	96,63	39,81	56,39	54
Спленомегалія	52	55,91	21,72	32,65	81*	91,01	37,62	53,95	74
Жорстке дихання	19	18,45	60,40	46,23	37	41,57	71,30	62,62	43
Послаблені тони серця	68*	66,02	81,19	76,07	17	19,10	58,80	47,21	21
Олігурія	24	23,30	56,44	45,25	51	57,30	72,02	67,75	37

Примітка. * – різниця статистично значима ($p < 0,05$).

Жовтяничне забарвлення шкіри фіксували у всіх пацієнтів з ДГ А, у 56 пацієнтів ДГ Б та у 51 пацієнта ГП. Чутливість показника для діагностики КМП становить 100,00 %, для діагностики артеріальної гіпотонії – 62,92 %, специфічність – 45,69 і 27,01 % відповідно, точність – 64,33 і 37,67 % відповідно. Відповідно до отриманої інформації, жовтяниця менш поширена серед пацієнтів зі стійкою артеріальною гіпотонією, ніж серед пацієнтів без неї. Між КМП та жовтяничністю шкіри існує підтверджений прямий зв'язок (коефіцієнт контингенції 0,47), а між стійкою артеріальною гіпотонією та жовтяницею – непідтверджений обернений зв'язок (коефіцієнт асоціації -0,23).

Жовтяничне забарвлення склер було у всіх пацієнтів ДГ А, у 60 пацієнтів ДГ Б та у 60 пацієнтів ГП. Чутливість маркера для підтвердження діагнозу КМП становить 100,00 %, а для підтвердження діагнозу артеріальної гіпотонії – 67,42 %, специфічність – 40,59 і 24,54 % відповідно, точність – 60,66 і 37,05 % відповідно. Отже, жовтяничні склери менш поширені серед хворих на ЦП, ускладнений стійкою артеріальною гіпотонією, ніж серед хворих без цього ускладнення. Виявлено підтверджений прямий зв'язок між показником і КМП (коефіцієнт контингенції 0,43) і непідтверджений обернений зв'язок між показником та стійкою артеріальною гіпотонією (коефіцієнт контингенції -0,20).

Синюшне забарвлення шкіри носогубного трикутника зафіксовано у 25 пацієнтів ДГ А, у 21 пацієнта ДГ Б й у 11 пацієнтів ГП. Чутливість акроціанозу, як маркера КМП, становить 24,27 %, а як маркера стійкої артеріальної гіпотонії – 23,60 %, специфічність – 84,16 і 83,33 % відповідно, точність – 63,93 і 65,90 % відповідно. Отже, акроціаноз трапляється у 1,70 разу частіше серед пацієнтів із КМП, ніж серед пацієнтів без, та у

1,54 разу частіше серед пацієнтів зі стійкою артеріальною гіпотонією, ніж без неї. Проте ми не знайшли статистично достовірного зв'язку між маркером і КМП (непідтверджений прямий зв'язок, коефіцієнт асоціації 0,26) і між маркером та стійкою артеріальною гіпотонією (непідтверджений прямий зв'язок, коефіцієнт асоціації 0,21).

На шкірі 27 пацієнтів ДГ А зафіксовано ксантоми і ксантелазми. Такі ж зміни виявлено на шкірі 33 пацієнтів ДГ Б і 24 пацієнтів ГП. Отже, чутливість показника становить для діагностики КМП 26,21 %, а для діагностики артеріальної гіпотонії – 37,08 %, специфічність – 71,07 і 75,83 % відповідно, точність – 55,67 і 64,33 % відповідно. Ксантоми і ксантелазми менш поширені серед пацієнтів із КМП, ніж серед пацієнтів без КМП, а також у 1,85 разу більш поширені серед пацієнтів зі стійкою артеріальною гіпотонією, ніж без неї. Однак статистично достовірного зв'язку між маркером і синтропічними ураженнями системи кровообігу не виявлено: між маркером і КМП – непідтверджений обернений зв'язок (коефіцієнт асоціації -0,07), між маркером і артеріальною гіпотонією – непідтверджений прямий зв'язок (коефіцієнт асоціації 0,30).

Майже у третини хворих ДГ А (30) виявлено геморагії, як і серед пацієнтів ДГ Б (33). У ГП трохи менше хворих із геморагіями на шкірі (20). Чутливість показника для виявлення КМП становить 29,13 %, а для виявлення артеріальної гіпотонії – 37,08 %, специфічність – 73,10 і 76,30 % відповідно, точність – 58,00 і 64,66 % відповідно. Отже, геморагії в 1,12 разу більш поширені серед пацієнтів із КМП, ніж без неї, та у 1,90 разу – серед пацієнтів із артеріальною гіпотонією, ніж без неї. Але між КМП і показником існує

непідтверджений прямий зв'язок (коефіцієнт асоціації 0,06), як і між артеріальною гіпотонією та показником (коефіцієнт асоціації 0,31).

Телеангіоектазії виявлено у 68 пацієнтів ДГ А, 76 пацієнтів ДГ Б і 59 пацієнтів ГП. Чутливість маркера щодо діагностики КМП становить 66,19 %, а щодо діагностики артеріальної гіпотонії – 85,39 %, специфічність – 33,17 % і 41,20 % відповідно, точність 0 44,26 % і 54,10 % відповідно. Телеангіоектазії менш поширені серед пацієнтів із КМП, ніж серед пацієнтів без КМП, та у 4,10 разу більш поширені серед пацієнтів зі стійкою артеріальною гіпотонією, ніж без неї. Виявлено непідтверджений обернений зв'язок між показником і КМП (коефіцієнт асоціації -0,02) і підтверджений прямий зв'язок між показником та стійкою артеріальною гіпотонією (коефіцієнт асоціації 0,61).

Симетричне яскраво-червоне забарвлення долонь у ділянці тенара, гіпотенара і/або на пучках пальців зафіксовано у 27 пацієнтів ДГ А, у 22 пацієнтів ДГ Б та 23 пацієнтів ГП. Чутливість пальмарної еритеми, як маркера КМП, становить 26,21 %, а як маркера стійкої артеріальної гіпотонії – 24,72 %, специфічність – 77,72 і 76,85 % відповідно, точність – 60,33 і 61,64 % відповідно. Пальмарна еритема трапляється у 1,24 разу частіше серед пацієнтів із КМП, ніж без неї, та у 1,09 разу частіше серед пацієнтів зі стійкою артеріальною гіпотонією, ніж без неї. Проте не виявлено статистичного достовірного зв'язку між маркером і КМП (непідтверджений прямий зв'язок, коефіцієнт асоціації 0,11), як і між маркером та стійкою артеріальною гіпотонією (непідтверджений прямий зв'язок, коефіцієнт асоціації 0,04).

Температуру тіла вище 37,0° С, зафіксовано у 25 пацієнтів ДГ А, у 21 пацієнта ДГ Б та у 10 пацієнтів ГП. Чутливість гіпертермії, як показника КМП, становить 24,27 %, а як показника артеріальної гіпотонії – 24,14 %, специфічність – 84,10 і 83,41 % відповідно, точність – 63,42 і 66,11 % відповідно. Підвищену температуру тіла у 1,70 разу частіше мають пацієнти з КМП, ніж без неї, та у 1,60 разу частіше – пацієнти з артеріальною гіпотонією, ніж без неї. Проте не виявлено статистично підтвердженого зв'язку між гіпертермією і КМП (непідтверджений прямий зв'язок, коефіцієнт асоціації 0,26) і гіпертермією та артеріальною гіпотонією (непідтверджений прямий зв'язок, коефіцієнт асоціації 0,23).

У 14 пацієнтів ДГ А, 10 пацієнтів ДГ Б й у 13 пацієнтів ГП виявлено «малиновий» язик. Чутливість показника для виявлення КМП становить 13,59 %, а стійкої артеріальної гіпотонії – 11,24 %, специфічність – 88,61 і 87,50 % відповідно, точність – 63,29 і 65,25 % відповідно. Отже, «малиновий» язик у 1,22 разу частіше спостерігається серед пацієнтів із КМП, ніж серед пацієнтів без КМП, та рідше серед пацієнтів зі стійкою артеріальною гіпотонією, ніж серед пацієнтів без неї. Статистично достовірного зв'язку між маркером і синтропічними ускладненнями системи кровообігу не виявлено. Між маркером і КМП наявний непідтверджений прямий зв'язок (коефіцієнт асоціації 0,10), а між маркером і

артеріальною гіпотонією – непідтверджений обернений (коефіцієнт асоціації -0,06).

Асцит зафіксовано у 35 пацієнтів ДГ А, у 82 пацієнтів ДГ Б та у 38 пацієнтів ГП. Чутливість асциту, як маркера КМП, становить 33,98 %, а як маркера артеріальної гіпотонії – 92,13 %, специфічність – 39,09 і 65,40 % відповідно, точність – 37,33 і 73,33 % відповідно. Асцит менш поширений серед пацієнтів із КМП, ніж серед пацієнтів без неї, та у 22,14 разу більш поширений серед пацієнтів із артеріальною гіпотонією, ніж серед пацієнтів без неї. Виявлено підтверджений обернений зв'язок як між асцитом і КМП (коефіцієнт асоціації -0,50), так і між асцитом та артеріальною гіпотонією (коефіцієнт асоціації 0,91).

Набряки на нижніх кінцівках виявлено у 8 пацієнтів ДГ А, що є найменшим результатом серед дослідних груп, у 52 пацієнтів ДГ Б й у 31 пацієнта ГП. Чутливість показника для діагностики КМП становить 7,77 %, артеріальної гіпотонії – 58,42 %, специфічність – 57,65 і 81,43 % відповідно, точність – 40,47 і 74,58 % відповідно. Набряки на нижніх кінцівках менш поширені серед пацієнтів із КМП, ніж без КМП, та у 6,16 разу більш поширені серед пацієнтів із артеріальною гіпотонією, ніж без неї. Зафіксовано підтверджений обернений зв'язок між наявністю набряків і КМП (коефіцієнт асоціації -0,79) та підтверджений прямий зв'язок між наявністю набряків і артеріальною гіпотонією (коефіцієнт асоціації 0,72).

Розширені звивисті підшкірні вени на передній черевній стінці виявлено у 3 пацієнтів ДГ А, у 45 пацієнтів ДГ Б та у 20 пацієнтів ГП. Чутливість наявності «голови медузи», як маркера КМП, становить 2,91 %, а як маркера артеріальної гіпотонії – 50,56 %, специфічність – 67,34 і 89,20 % відповідно, точність – 45,36 і 77,81 % відповідно. Отже, розширені звивисті підшкірні вени на передній черевній стінці трапляються рідше серед пацієнтів із КМП, ніж без неї, та у 8,45 разу частіше серед пацієнтів із артеріальною гіпотонією, ніж без неї. Виявлено підтверджений обернений зв'язок між наявністю «голови медузи» та КМП (коефіцієнт асоціації -0,88) і підтверджений прямий зв'язок між наявністю «голови медузи» й артеріальною гіпотонією (коефіцієнт асоціації 0,79).

Збільшену печінку зафіксовано у 76 пацієнтів ДГ А, у 86 пацієнтів ДГ Б та у 54 пацієнтів ГП. Чутливість гепатомегалії, як маркера КМП, становить 73,79 %, а як маркера артеріальної гіпотонії – 96,62 %, специфічність – 30,69 і 39,81 % відповідно, точність – 45,25 і 56,39 % відповідно. Отже, гепатомегалія у 1,25 разу більш поширена серед пацієнтів із КМП, ніж серед пацієнтів без КМП, та у 18,96 разу більш поширена серед пацієнтів із артеріальною гіпотонією, ніж серед пацієнтів без неї. Отже, між гепатомегалією і КМП статистично підтвердженого зв'язку немає (коефіцієнт асоціації 0,11), а між наявністю гепатомегалії та артеріальної гіпотонії є прямий зв'язок (коефіцієнт асоціації 0,90).

Збільшена в розмірах селезінка виявлена у 52 пацієнтів ДГ А, у 81 пацієнта ДГ Б та у 74 пацієнтів ГП.

Чутливість спленомегалії, як маркера КМП, становить 55,91 %, а як маркера артеріальної гіпотонії – 91,01 %, специфічність – 21,72 і 37,62 % відповідно, точність – 32,65 і 53,95 % відповідно. Спленомегалія менш поширена серед пацієнтів із КМП, ніж серед пацієнтів без неї, та у 6,11 разу більш поширена серед пацієнтів із артеріальною гіпотонією, ніж без. Отже, між маркером і КМП виявлено непідтверджений обернений зв'язок (коефіцієнт асоціації -0,48), а між маркером і артеріальною гіпотонією – підтверджений прямий (коефіцієнт асоціації 0,72).

Під час аускультатії легень жорстке дихання зафіксовано у 19 пацієнтів ДГ А, у 37 пацієнтів ДГ Б та у 43 пацієнтів ГП. Чутливість показника для діагностики КМП становить 18,45 %, а для артеріальної гіпотонії – 41,57 %, специфічність – 60,40 і 71,30 % відповідно, точність – 46,23 і 62,62 % відповідно. Отже, жорстке дихання менш характерне для пацієнтів із КМП, ніж без КМП, та у 1,77 разу більш характерне для пацієнтів зі стійкою артеріальною гіпотонією, ніж без неї. Проте статистично підтвердженого зв'язку не виявлено як між показником і КМП (непідтверджений обернений зв'язок, коефіцієнт асоціації -0,49), так і між показником і артеріальною гіпотонією (непідтверджений прямий зв'язок, коефіцієнт асоціації 0,28).

Під час аускультатії серця у 57 пацієнтів ДГ А, 17 пацієнтів ДГ Б та 21 пацієнта ГП зафіксовано послаблені тони серця. Чутливість маркера для виявлення КМП становить 55,40 %, артеріальної гіпотонії – 19,10 %, специфічність – 81,19 і 63,89 % відповідно, точність – 72,46 і 50,82 % відповідно. Отже, послаблені тони у 5,35 разу частіше трапляються у пацієнтів із КМП, ніж у пацієнтів без КМП, та рідше – у пацієнтів із артеріальною гіпотонією, ніж без неї. Виявлено підтверджений прямий зв'язок між маркером і КМП (коефіцієнт асоціації 0,68) та непідтверджений обернений зв'язок між маркером і артеріальною гіпотонією (коефіцієнт асоціації -0,41).

Зменшення кількості добової сечі до 500,0 мл і менше фіксували у 24 пацієнтів ДГ А, у 36 пацієнтів ДГ Б та у 37 пацієнтів ГП. Чутливість показника для діагностики КМП становить 23,01 %, а для діагностики артеріальної гіпотонії – 40,45 %, специфічність – 64,22

і 72,02 % відповідно, точність – 50,49 і 62,87 % відповідно. Серед пацієнтів із КМП олігурія трапляється рідше, ніж серед пацієнтів без КМП, а серед пацієнтів із артеріальною гіпотонією у 1,75 разу частіше, ніж серед пацієнтів без неї. Ми не виявили статистично достовірних зв'язків між маркером і синтропічними ураженнями серцево-судинної системи: із КМП – непідтверджений обернений зв'язок (коефіцієнт асоціації -0,29), а з артеріальною гіпотонією – непідтверджений прямий зв'язок (коефіцієнт асоціації 0,27).

Відповідно до отриманих результатів, нормальний або нижче норми ІМТ, жовтяничність шкіри і склер та послаблені тони серця асоціюються з КМП, а набряки на нижніх кінцівках і «голова медузи» – з її відсутністю. Телеангіоектазії, асцит, «голова медузи», набряки на нижніх кінцівках, гепато- і спленомегалія вказують на наявність стійкої артеріальної гіпотонії.

Висновки. Аналіз діагностичної цінності клінічних маркерів синтропічних коморбідних уражень системи кровообігу у хворих на цироз печінки дає змогу стверджувати, що за наявності у хворого середнього або похилого віку скарг на біль і/або важкість у лівому підребер'ї, відсутності цирозу печінки гепатит С- чи гепатит С- і В- вірусної етіології, наявності нормального чи нижче норми індексу маси тіла, жовтяничності шкіри та склер, послаблених тонів серця та за відсутності «голови медузи» і набряків на нижніх кінцівках можна припустити наявність у них кардіоміопатії, а за наявності у хворих молодого або зрілого віку скарг на біль і/або у лівому підребер'ї, нудоту, тривалості цирозу печінки більше трьох років, наявності в анамнезі інформації про кровотечу з варикозно розширених вен стравоходу, цирозу печінки гепатит В-вірусної етіології, телеангіоектазій, асциту, «голови медузи», набряків на нижніх кінцівках, гепато- і спленомегалії – стійкої артеріальної гіпотонії.

Урахування вказаних клінічних маркерів під час обстеження хворих на цироз печінки дасть змогу сформувати групи ризику щодо наявності відповідного синтропічного коморбідного ураження системи кровообігу, коректно дообстежити хворого й визначити правильну тактику лікування.

Список літератури

1. Абрагамович МО, Абрагамович ОО, Фармага МЛ, Толопко СІ. Характеристика синтропічних поліморбідних уражень у хворих на цироз печінки та залежність їх частоти від тяжкості хвороби. Сучасна гастроентерологія. 2013;4:23–30 (Abrahamovych MO, Abrahamovych OO, Farmaha ML, Tolopko SI. Characteristics of syntropic polymorbid lesions in patients with cirrhosis of the liver and their dependence on the severity of the disease. Modern Gastroenterology. 2013;4:23-30) (Ukrainian).
2. Андрерс Альбом, Стефан Норрел. Введение в современную эпидемиологию = Introduction to modern epidemiology / МатиРаху; пер. сангл. И. Боня. Таллин: Ин-т эксперим. и клин. медицины (Эстония), Дат. противорак. о-во, 1996. 122 с. (Andrers Album, Stefan Norrel. Introduction to modern epidemiology / Maty Rahu; per. from english I. Bonyu. Tallinn: Institute of Experiments. and Clinic. Medicine (Estonia), Dates. 1996. 122 p.) (Russian).
3. Волошин ОІ, Присяжнюк ВП, Присяжнюк ПВ. Ураження серцево-судинної системи у хворих на цироз печінки невірусного походження. Клінічна та експериментальна патологія. 2009;8:106–110 (Voloshyn OI, Prysiazniuk VP, Prysyazhnyuk PV. Injury of the cardiovascular system in patients with not virus-related liver cirrhosis. Clinical and Experimental Pathology. 2009;8:106-110) (Ukrainian).
4. Гарбузенко ДВ. Мультиорганные гемодинамические нарушения при циррозе печени. Терапевтический архив. 2007;2:73–77 (Garbuzenko DV. Multiorgan hemodynamic disorders in liver cirrhosis. Therapeutic Archive. 2007;2:73-77) (Russian).

5. Морозова ЕИ, Филев АП, Говорин АВ и др. Кардиогемодинамические нарушения у больных с поствирусным циррозом печени. Дальневосточный медицинский журнал. 2013;2:27–30 (Morozova EI, Fillev AP, Govorin AV et al. Cardio-hemodynamic disturbances in patients with virus-related cirrhosis of the liver. Far Eastern Medical Journal. 2013;2:27-30) (Russian).

Стаття надійшла до редакції журналу 19 лютого 2018 р.

Клінічні маркери синтропічних коморбідних уражень системи кровообігу у хворих на цирроз печінки

М. О. Абрагамович, М. Л. Фармага

Вступ. Синтропічні коморбідні ураження системи кровообігу у хворих на цирроз печінки є одними з найбільш поширених і охоплюють дві окремі нозології – кардіоміопатію з характерними змінами структури та функції серця і стійку артеріальну гіпотонію з властивими для неї особливостями добового ритму й варіабельності артеріального тиску, діагностика яких вимагає спеціальних обстежень: ехокардіографії з доплерографією, добового моніторингу артеріального тиску тощо.

Мета. Виокремити з-поміж результатів первинного обстеження хворих на цирроз печінки клінічні маркери кардіоміопатії і стійкої артеріальної гіпотонії.

Матеріали й методи. Використавши результати комплексного клінічно-лабораторного та інструментального обстеження 603 хворих на цирроз печінки (445 чоловіків і 158 жінок, середній вік $49,2 \pm 10,6$ року), виокремили 490 (81,3 %) хворих з позапечінковими ураженнями системи кровообігу (дослідна група, яку поділили на три підгрупи: за наявності лише синтропічної кардіоміопатії (103 пацієнти), тільки синтропічної артеріальної гіпотонії (89 пацієнти), інші (306 пацієнтів)), а також 113 хворих (18,7 %) без ураження системи кровообігу (група порівняння).

Дослідження присвячене статистичному аналізу з підрахунком шансів поставити правильний діагноз синтропічного ураження органів системи кровообігу, використовуючи окремий показник – маркер. Дослідження виконували в чотири послідовні кроки, які передбачали оцінку демографічної інформації, скарг пацієнтів, інформації з анамнезу та результатів об'єктивного огляду.

Фактичний матеріал опрацьовано в програмі MS Excel та SPSS на основі таблиць спряженості. Зв'язок між кардіоміопатією (чи артеріальною гіпотонією) і досліджуванним показником вважали підтвердженим за умов перевищення за модулем коефіцієнтом асоціації 0,5 (або 0,3 для коефіцієнта контингенції).

Результати. Аналіз інформації з паспорта показав, що стат'я не вказує на наявність синтропічного ураження системи кровообігу, на відміну від віку, що може достовірно свідчити про кардіоміопатію (середній і похилий вік) чи артеріальну гіпотонію (молодий і зрілий вік). З-поміж скарг у хворих на цирроз печінки біль зліва достовірно заперечує діагноз кардіоміопатії і свідчить про наявність артеріальної гіпотонії, нудота – про відсутність стійкої артеріальної гіпотонії. Завдяки аналізу інформації з анамнезу хворих на цирроз печінки, виявлено, що наявність цирозу гепатит С-вірусної етіології або комбінованої гепатит В- і С-вірусної етіології у хворих може достовірно заперечувати діагноз кардіоміопатії, а наявність цирозу тривалістю понад три роки, кровотечі з варикозно розширених стравохідних вен і/або наявність цирозу гепатит В-вірусної етіології незалежно одне від одного можуть достовірно вказувати на наявність у пацієнта стійкої артеріальної гіпотонії. Нормальний або нижче норми індекс маси тіла, жовтяничність шкіри і склер та послаблені тони серця асоціюються з кардіоміопатією, а набряки на нижніх кінцівках і «голова медузи» – з її відсутністю. Телеангіоектазії, асцит, «голова медузи», набряки на нижніх кінцівках, гепато- і спленомегалія вказують на наявність стійкої артеріальної гіпотонії.

Висновки. Проведений аналіз дає змогу стверджувати, що за наявності у хворого середнього або похилого віку скарг на біль і/або важкість у лівому підребер'ї, відсутності гепатит С- чи гепатит С- і В- вірусної етіології цирозу, наявності нормального чи нижче норми індексу маси тіла, жовтяничності шкіри та склер, послаблених тонів серця та за відсутності «голови медузи» і набряків на нижніх кінцівках можна припустити наявність кардіоміопатії, а за наявності у хворих молодого або зрілого віку скарг на біль і/або у лівому підребер'ї, нудоту, тривалості цирозу печінки більше трьох років, наявності в анамнезі інформації про кровотечу з варикозно розширених вен стравоходу, цирозу гепатит В- вірусної етіології, телеангіоектазій, асцит, «голови медузи», набряків на нижніх кінцівках, гепато- і спленомегалії – стійкої артеріальної гіпотонії. Урахування вказаних клінічних маркерів під час обстеження хворих на цирроз печінки дасть змогу сформувати групи ризику щодо наявності відповідного синтропічного коморбідного ураження системи кровообігу, коректно дообстежити хворого й визначити правильну тактику лікування.

Ключові слова: цирроз печінки, кардіоміопатія, артеріальна гіпотонія, клінічні маркери.

Clinical Markers of the Syntropic Comorbid Lesions of the Circulatory System in Patients with Liver Cirrhosis

M. Abrahamovych, M. Farmaha

Introduction. Syntropic comorbid disorders of the circulatory system in patients with liver cirrhosis are among the most common ones and include two separate diseases: cardiomyopathy with characteristic changes of the heart structure and function; and stable arterial hypotension with its characteristic features of daily blood pressure rhythm and variability, diagnostics of which requires special investigations: echocardiography using doppler, 24-hour blood pressure monitoring, etc.

Aim: to distinguish the clinical markers of cardiomyopathy and stable arterial hypotension according to the results of the primary examination of patients with liver cirrhosis.

Methods and materials. Complex clinical laboratory and instrumental examination of 603 patients with liver cirrhosis (445 men and 158 women, average age 49.2 ± 10.6 years) was conducted. We distinguished 490 (81.3 %) patients with extrahepatic lesions of the blood circulation system (experimental group that was divided into three subgroups: with syntropic cardiomyopathy separately (103 patients), with syntropic arterial hypotension (89 patients), other (306 patients)), as well as 113 patients (18.7 %) without blood circulation system lesions (comparison group (CG)).

The study is dedicated to the statistical analysis with calculation of the chances to put the correct diagnosis of syntropic damages of the blood circulation system using separate indicator: a marker. The research was carried out in four consecutive steps, which included assessment of demographic information, patient complaints, anamnesis and objective review findings.

The actual material was processed in the MS Excel and SPSS based on the conjugation tables. The relationships between cardiomyopathy (or arterial hypotension) and the investigated marker were considered to be confirmed, if the modulus of the association coefficient exceeded 0.5 (or 0.3 for the contiguous factor).

Results and discussion. According to the first step consisting in the analysis of information from the passport, it was found that gender does not indicate the presence of a syntropic damages of the blood circulation system, unlike the age which can reliably indicate cardiomyopathy (middle and old age) or arterial hypotension (young and mature age). Among the complaints of patients with liver cirrhosis (second task), the pain on the left reliably denies the diagnosis of cardiomyopathy and indicates the presence of arterial hypotension, nausea clearly indicates that the patient does not have stable arterial hypotension. Due to the analysis of the anamnesis of patients with liver cirrhosis (third task), it was revealed that the presence of C-viral cirrhosis (viral etiology) or combined B- and C-viral cirrhosis (viral etiology) in patients can reliably deny the diagnosis of cardiomyopathy, and the presence of cirrhosis lasting for more than three years, bleedings from varicose veins of the esophagus and/or the presence of virus B-cirrhosis of viral etiology independently of each other can reliably indicate that the patient has stable arterial hypotension. According to the results we received from the fourth step of the research, normal or lower normal body mass index, icteric skin and sclera, weakened heart sounds are associated with cardiomyopathy, and edema on the lower extremities and "caput medusae" - with its absence. Telangiectasias, ascites, "caput medusae", edema on the lower extremities, hepato- and splenomegaly indicate a stable arterial hypotension.

Conclusions. The analysis allows us to confirm that middle and old aged patients have complaints on pain and/or heaviness in the left hypochondrium, if C- or C- and B- viral etiologies of the cirrhosis are absent, body mass index is normal or lower than norm, icteric skin and sclera, weakened heart sounds and "caput medusae" as well as edema on the lower extremities are absent, the presence of cardiomyopathy may be presumed; and in young or middle aged patients there are complaints on pain in the left hypochondrium, nausea, if liver cirrhosis lasts longer than three years, there is information of esophageal varicose veins' bleedings in anamnesis of the patient, B- viral cirrhosis, telangiectasias, ascites, "caput medusae", edema on the lower extremities, hepato- and splenomegaly, the presence of the stable arterial hypotension may be presumed. Taking into account clinical markers during examination of the patients with liver cirrhosis makes it possible to form risk groups concerning presence of the corresponding syntropic comorbid blood circulation system damages, examine the patient correctly and determine the correct treatment strategy.

Keywords: cardiomyopathy, arterial hypotension, liver cirrhosis, clinical markers.

**В. А. Дадаян**

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

Ефективність методів алопластики параумбілікальних троакарних гриж, поєднаних із діастазом прямих м'язів живота, з урахуванням чинників ризику їх рецидиву (повідомлення перше)

Вступ. Частота виникнення троакарних гриж після лапароскопічної холецистектомії становить 3,4–6,7 % [1, 3, 5, 10]. До локальних чинників ризику їх виникнення відносять: розмір і тип троакара, місце його введення, розширення троакарних ран, а також помилки під час їх зашивання, інфекцію троакарної рани [2, 4, 8, 10, 11], а до загальних – похилий вік хворого, ожиріння, цукровий діабет, анемію, імуносупресивний стан тощо. Використання троакарів великого діаметра (10,0–12,0 мм) часто призводить до виникнення троакарної грижі [6, 9, 12, 13]. Клінічні дослідження також довели, що тупі троакари утворюють меншу рану порівняно з косими й відповідно зменшують ризик виникнення троакарних гриж. Застосування гострих троакарів супроводжується виникненням гриж у 1,83 % хворих, тоді як тупих (копічних) – у 0,17 % [4, 14, 15].

Параумбілікальна ділянка є найчастішим (у 75,7 %) місцем утворення троакарних гриж, зокрема, після лапароскопічної холецистектомії [16, 17]. Зазвичай це зумовлено не тільки розширенням троакарної рани для видалення жовчевого міхура з черевної порожнини, але й особливостями анатомічної будови цієї ділянки. На параумбілікальній ділянці, вище та нижче пупка, є розширення білої лінії та діастаз прямих м'язів живота, що робить цю ділянку механічно слабкою і може створювати передумови для виникнення троакарної грижі. Крім цього, апоневроз і м'язи параумбілікальної ділянки тонші порівняно з іншими ділянками білої лінії живота. Алопластика троакарних гриж, поєднаних із діастазом прямих м'язів живота, супроводжується високою частотою (10,0–25,0 %) рецидивів. Адже в разі зміцнення троакарного дефек-

ту імплантатом діастаз прямих м'язів часто не ліквідують, а біла лінія стає ще слабшою, що призводить до рецидиву грижі по краю фіксації імплантата.

Мета дослідження. Визначити ефективний метод алопластики параумбілікальних троакарних гриж, поєднаних із діастазом прямих м'язів живота, з урахуванням чинників ризику їх рецидиву.

Матеріали й методи дослідження. Хірургічне лікування проведено 56 хворим із параумбілікальними троакарними грижами. Серед них 38 (67,9 %) жінок і 18 (32,1 %) чоловіків; вік пацієнтів – від 30 до 75 років. Хворих поділено на дві групи. До першої групи (порівняння) увійшли 29 хворих, яким виконано преперитонеальну алопластику без ліквідації діастазу прямих м'язів живота. Другу групу (основну) утворили 27 хворих, яким проведено герніопластику за методикою sublay із ліквідацією діастазу прямих м'язів живота.

Проведення операції у першій групі полягало у висіченні післяопераційного рубця, мобілізації парієтальної очеревини від м'язово-апоневротичних тканин по периметру на 5,0–6,0 см від країв рани. Після цього зшивали контактний дефект парієтальної очеревини та преперитонеально розміщували сітчастий імплантат із поліпропілену розміром 10,0 x 10,0 ± 2,1 см і фіксували його по периметру окремими швами через м'язи й апоневроз. До сітчастого імплантата підводили поліхлорвінілову трубку для вакуумного дренирування і над імплантатом контактено зшивали апоневротичні краї троакарної рани. Таким чином, виконувалось укріплення м'язово-апоневротичних тканин навколо троакарної рани шириною 5,0 см по периметру.

В основній групі була застосована методика sublay із усуненням діастазу прямих м'язів живота й укріпленням його білої лінії від мечоподібного відростка і на 3,0–4,0 см нижче пупка. Рану розширювали до рівня діастазу прямих м'язів живота. Розріз апоневротичних піхов прямих м'язів живота справа та зліва робили по краях дефекту черевної стінки за ходом білої лінії. Мобілізацію задніх стінок апоневротичних піхов від прямих м'язів виконували на їх ширину, а зшивання їх вузловими швами або безперервним швом (пролен 0). Сітчастий імплантат розміщували й фіксували над зішитими задніми стінками апоневротичних піхов прямих м'язів живота під м'язами. Дренування ретром'язового простору проводили одним або двома вакуумними дренажами. М'язово-апоневротичні краї дефекту черевної стінки над сітчастим імплантатом зішивали безперервним швом або окремими швами (пролен 1,0 або 0). Підшкірний простір дренували одним або двома вакуумними дренажами. Підшкірну основу та шкіру зашивали пошарово.

Післяопераційне лікування в обох групах хворих, проводили за загальноприйнятими принципами.

Результати лікування троакарних гриж оцінено з урахуванням чинників ризику (вік, індекс маси тіла, довжина розрізу апоневрозу під час лапароскопії, порушення функції зовнішнього дихання, серцево-судинні захворювання з вираженим порушенням гемодинаміки) та післяопераційних ускладнень згідно з класифікацією P. A. Clavien – D. Dindo [7].

Протокол дослідження схвалено університетською комісією з біоетики, відповідно до норм Гельсінкської декларації. Дослідження виконано з інформованої згоди пацієнтів.

Статистичне обчислення показників проводили непараметричними методами за допомогою стандартних комп'ютерних програм (Statistica Version 6, StatSoft, Inc.) із використанням критерію χ^2 К. Pearson. Різницю вважали істотною за $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. Результати визначення ефективності методів алопластики параумбілікальних троакарних гриж, поєднаних із діастазом прямих м'язів живота, з урахуванням чинників ризику їх рецидиву представлені в таблиці.

Частота рецидиву троакарних гриж з урахуванням можливих чинників ризику їх рецидиву (n, %, p)

Група обстежених		Вік, роки			Індекс маси тіла, кг/м ²			Довжина розрізу апоневрозу під час лапароскопії, мм			Порушення функції зовнішнього дихання	Серцево-судинні захворювання з вираженим порушенням гемодинаміки
Група порівняння (29 хворих)		До 30	31–60	>60	35,0–39,9	40,0–45,0	>45,0	До 25,0	25,0–45,0	>45,0		
	Кількість прооперованих хворих (n)	2	4	23	7	8	14	4	10	15	6	4
	Кількість хворих із рецидивом грижі (n, %)	0 (0,0)	0	3 (13,0 %)	0 (0,0)	1 (12,5 %)	2 (14,3 %)	0 (0,0)	1 (10,0 %)	2 (13,3 %)	1 (16,7 %)	2 (50,0 %)
Основна група (27 хворих)	Кількість прооперованих хворих (n)	2	5	20	5	7	15	5	10	12	9	7
	Кількість хворих із рецидивом грижі (n, %)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	χ^2			2,8		0,94	2,30		1,05	1,73	1,61	4,28
	p			0,094		0,3329	0,1293		0,3049	0,1877	0,2049	0,0386

Післяопераційні ускладнення сталися лише у трьох хворих (10,3 %) групи порівняння, в основній групі рецидивів захворювання не зафіксовано ($\chi^2 = 2,95$, $p = 0,0858$). У хворих групи порівняння вони частіше спостерігалися у віці понад 60 років, за наявності високого індексу маси тіла (>45,0 кг/м²), довжини

розрізу апоневрозу під час первинної лапароскопії >45,0 мм, за значних порушень функції зовнішнього дихання і серцево-судинної системи, але істотним чинником ризику рецидиву троакарних параумбілікальних гриж було тільки значне порушення гемодинаміки у хворих групи порівняння.

Висновки. Виконане дослідження дає змогу стверджувати, що кращі результати хірургічного лікування троакарних параумбілікальних гриж, поєднаних із діастазом прямих м'язів живота, з використанням алопластичних матеріалів отримують за умов використання методики sublay із ліквідацією діастазу.

Проте, зважаючи на невелику кількість хворих, включених у це дослідження, доцільно продовжувати нагромадження фактичного матеріалу, опрацювання якого забезпечить істотно вірогідні результати виявлених закономірностей.

Список літератури

1. Агапов МА. Профилактика послеоперационных вентральных грыж после лапароскопической холецистэктомии [диссертация]. Москва, 2008. 15 с. (Agapov A. Prevention of postoperative ventral hernias after laparoscopic cholecystectomy [dissertation]. Moscow, 2008. 15 p.) (Russian).
2. Рейти АО, Яцик ИМ, Головин ОВ. Лапароскопічна холецистектомія у лікуванні хворих з легким перебігом біліарного панкреатиту. Львівський клінічний вісник. 2016;2(14)-3(15):51-54 (Reyti AO, Golovin OV, Yatsik IM. Laparoscopic cholecystectomy in the treatment of patients with mild biliary pancreatitis. Lviv Clinical Bulletin. 2016;2(14)-3(15):51-54). (Ukrainian).
3. Славин ЛЕ, Федоров ИВ, Сигал ЕИ. Осложнения хирургии грыж живота. Москва : Профиль, 2005. 176 с. (Slavin LE, Fedorov IV, Sigal EI. Complications of abdominal hernia surgery. Moscow : PROFIL, 2005. 176 p.) (Russian).
4. Федоров ИВ, Валиуллин ИН, Аглиуллин АФ. Профилактика троакарных осложнений в лапароскопии: учеб. пособие для врачей. Казань, 2009. (Fedorov IV, Valiullin IN, Agliullin AF. Prevention of trocar complications in laparoscopy. Textbook for doctors. Kazan, 2009). (Russian).
5. Федоров ИВ, Сигал ЕИ, Славин ЛЕ. Эндоскопическая хирургия. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2009. 542 с. (Fedorov IV, Sigal EI, Slavin LE. Endoscopic surgery. Moscow: GEOTAR-Media, 2009. 542 p.) (Russian).
6. Фелештинський ЯП. Післяопераційні грижі живота. Київ: ТОВ "Бізнес-Логіка", 2012. 200 с. (Feleshtinskiy YaP. Postoperative abdominal hernia: Kyiv: TOV "Biznes-Logika", 2012. 200 p.) (Ukrainian).
7. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. Ann Surg. 2004;240(2):205-252. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae>
8. Nakajima K, Wasa M, Kawahara H, Hasegawa T, Soh H, Taniguchi E et al. Revision laparoscopy for incarcerated hernia at a 5-mm trocar site following pediatric laparoscopic surgery. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech. 1999;9(4):294-295. <https://doi.org/10.1097/00129689-199908000-00014>
9. Waldhausen JH. Incisional hernia in a 5-mm trocar site following paediatric laparoscopy. J Laparoendosc Surg. 1996;6 Suppl 1:89-90.
10. Moreaux G, Estrade-Huchon S, Bader G, Guyot B, Heitz D, Fauconnier A et al. Five-millimeter trocar site small bowel eviscerations after gynaecologic laparoscopic surgery. J Minim Invasive Gynecol. 2009;16(5):643-645. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2009.05.014>
11. Nezhat C, Nezhat F, Seidman DS, Nezhat C. Incisional hernias after laparoscopy. J Laparoendosc Adv Surg Tech. 1997;7(2):111-115. <https://doi.org/10.1089/lap.1997.7.111>
12. Reissman P, Shilloni E, Gofrit O, Rivkind A, Durst A. Incarcerated hernia in a lateral trocar site – an unusual early postoperative complication of laparoscopic surgery. Case Report. Eur J Surg. 1994;160:191-192.
13. Rosenthal RJ, Szomstein S, Kennedy CI, Zundel N. Direct visual insertion of primary trocar and avoidance of fascial closure with laparoscopic Roux-en-y gastric bypass. Surg Endosc. 2007;21:124-128. <https://doi.org/10.1007/s00464-005-0823-0>
14. Hodgett SE, Hernandez JM, Morton CA, Ross SB, Albrink M, Rosemurgy AS. Laparoendoscopic single site (LESS) cholecystectomy. J Gastrointest Surg. 2009;13(2):188-192. <https://doi.org/10.1007/s11605-008-0735-0>
15. Mahmoud HY, Ustuner EH, Sozener U, Ozis SE, Turkcapan AG. Cannula site insertion technique prevents incisional hernia in laparoscopic fundoplication. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech. 2007;17(4):267-270. <https://doi.org/10.1097/SLE.0b013e31806bad4>
16. Calik A, Yucel Y, Topaloglu S, Hos G, Aktas A, Piskin B. Umbilical trocar site closure with Berci's needle after laparoscopic cholecystectomy. Hepato-Gastroenterology. 2008;55:1958-1961.
17. Di Lorenzo N, Coscarella G, Liroso F, Gaspari A. Port-site closure: a new problem, an old device. 2002;6:181-183.

Стаття надійшла до редакції журналу 17 грудня 2017 р.

Ефективність методів алопластики параумбілікальних троакарних гриж, поєднаних із діастазом прямих м'язів живота, з урахуванням чинників ризику їх рецидиву (повідомлення перше)

В. А. Дадаян

Вступ. Частота виникнення троакарних гриж після лапароскопічної холецистектомії становить 3,4–6,7 %. До локальних чинників ризику їх утворення належать розмір і тип троакара, місце його введення, розширення троакарних ран і помилки під час їх зашивання, інфекція троакарної рани, а до загальних – похилий вік хворого, ожиріння, цукровий діабет, анемія, імуносупресивний стан тощо. За використання троакарів великого діаметра (10,0–12,0 мм) часто виникає троакарна грижа. Клінічні дослідження також довели, що

тупі троакари утворюють меншу рану, порівняно з косими, й відповідно зменшується ризик появи троакарних гриж. Застосування гострих троакарів супроводжується виникненням гриж у 1,83 % хворих, тоді як тупих (конічних) – у 0,17 %. Параумбілікальна ділянка є найчастішим (у 75,7 %) місцем утворення троакарних гриж, зокрема, після лапароскопічної холецистектомії. Здебільшого це зумовлено не тільки розширенням троакарної рани для видалення жовчевого міхура з черевної порожнини, але й особливостями анатомічної будови цієї ділянки. На параумбілікальній ділянці вище та нижче пупка є розширення білої лінії і діастаз прямих м'язів живота, що робить цю ділянку механічно слабкою й може створювати передумови для виникнення троакарної грижі. Крім цього, апоневроз і м'язи параумбілікальної ділянки тонші, порівняно з іншими ділянками білої лінії живота. Алопластика троакарних гриж, поєднаних із діастазом прямих м'язів живота, супроводжується високою частотою (10,0–25,0 %) рецидивів. Це зумовлено тим, що під час зміцнення троакарного дефекту імплантатом діастаз прямих м'язів часто не ліквідують, а біла лінія стає ще слабшою. Це призводить до рецидиву грижі по краю фіксації імплантата.

Мета. Визначити ефективний метод алопластики параумбілікальних троакарних гриж, поєднаних із діастазом прямих м'язів живота, з урахуванням чинників ризику їх рецидиву.

Матеріальний методи. Проаналізовані результати алопластики троакарних гриж, поєднаних із діастазом прямих м'язів, у 56 пацієнтів (38 жінок (67,9 %) і 18 чоловіків (32,1 %)) віком від 30 до 75 років. Залежно від методики алопластики хворих поділили на дві групи. Групи були порівнянні за розміром троакарної грижі, шириною діастазу прямих м'язів, віком і статтю. До першої групи (порівняння) увійшли 29 хворих, яким виконано преперитонеальну алопластику без ліквідації діастазу прямих м'язів живота. Другу групу (основну) утворили 27 хворих, яким проведено герніопластику за методикою sublay із ліквідацією діастазу прямих м'язів живота та укріпленням білої лінії живота від мечоподібного відростка і на 3,0–4,0 см нижче пупка.

Результати. Післяопераційні ускладнення спостерігали у трьох хворих (10,3 %) групи порівняння, в основній групі рецидивів захворювання не зафіксовано ($\chi^2 = 2,95$, $p = 0,0858$). У хворих групи порівняння вони частіше виникали у віці понад 60 років, за наявності високого індексу маси тіла ($>45,0$ кг/м²), довжини розрізу апоневрозу під час первинної лапароскопії $>45,0$ мм, за значних порушень функції зовнішнього дихання і серцево-судинної системи. Але істотним чинником ризику рецидиву троакарних параумбілікальних гриж виявилось тільки значне порушення гемодинаміки у хворих групи порівняння.

Висновки. Добрі результати хірургічного лікування троакарних параумбілікальних гриж, поєднаних із діастазом прямих м'язів живота, з використанням алопластичних матеріалів отримано за умов використання методики sublay із ліквідацією діастазу. Зважаючи на невелику кількість хворих, включених у це дослідження, доцільно нагромаджувати фактичний матеріал, опрацювання якого дасть змогу отримати істотно вірогідні результати виявлених закономірностей.

Ключові слова: діастаз прямих м'язів живота, атрофія апоневрозу та прямих м'язів живота, троакарні грижі живота, лапароскопічна холецистектомія, профілактика троакарних гриж.

Efficiency of Paraumbilical Trocar Hernias Alloplasty Methods, Combined with Diastasis Recti, Taking Into Account the Risk Factors of Their Relapse (First Notice)

V. Dadayan

Introduction. Frequency of occurrence of trocar hernias after laparoscopic cholecystectomy is 3.4-6.7 %. Among the local risk factors for the occurrence of trocar hernias: size and type of trocar, its location, expansion of the trocar wounds and mistakes during their sewing, infection of the trocar wound, among the general ones - old age of a patient, obesity, diabetes mellitus, anemia, immunosuppressive state, etc. The use of large diameter trocars (10.0-12.0 mm) often promotes to the appearance of a trocar hernia. Clinical trials have also shown that dull trocars form smaller wound compared to the oblique and accordingly reduce the risk of trocar hernias developing. The use of acute trocars is accompanied by the appearance of hernias in 1.83 % of the patients, while dull (conical) – in 0.17 %. The paraumbilical area is the most often (75.7 %) place for the formation of trocar hernia, in particular after the laparoscopic cholecystectomy.

In most cases this is due not only to the expansion of the trocar wound to extract the gall bladder from the abdominal cavity, but also due to the features of the anatomical structure of this area. In the paraumbilical area, above and below the navel, there are the extension of the white line and the diastasis of the straight abdominal muscles, that make this area a mechanically weak and can create the preconditions for the appearance of a trocar hernia. Besides this, aponeurosis and muscles of the paraumbilical area are more thin compared to the other areas of the white line of the abdomen. Alloplasty of trocar hernias, combined with the diastasis recti, is accompanied with the high frequency

(10.0-25.0 %) relapse. This is due to the fact that in case of the strengthening of the trocar defect with implant, the diastasis recti is not often liquidated, and white line becomes more weak. This results in a relapse of the hernia along the edge of the implant fixation.

Aim. To determine the effective method of alloplasty of paraumbilical trocar hernias, combined with the diastasis recti, taking into account the risk factors of their relapse.

Materials and methods. The results of alloplasty of trocar hernias combined with the diastasis recti in 56 patients aged 30 to 75 years were analyzed. There were 38 (67.9 %) females and 18 (32.1 %) males included into the study. Depending on the method of alloplasty, the patients were divided into 2 groups. The groups were comparable in size of the trocar hernia, the width of the diastasis recti, age and gender. In the first (comparison) group (29 patients), preperitoneal alloplasty was performed without the elimination of the diastasis recti. In the second (main) group (27 patients), the hernioplasty was carried out using technique "sublay" with the elimination of the diastasis recti and strengthen the white line of the abdomen from the processus xiphoideus and 3.0-4.0 cm below the navel.

Results and discussion. It was found that postoperative complications were observed only in three patients (10.3 %) from the comparison group, in the main group there was no relapse of the disease ($\chi^2 = 2.95$, $p = 0.0858$), as well as the fact that in the comparison group they were more often observed in the patients over the age of 60 years and with the high body mass index ($>45.0 \text{ kg/m}^2$), aponeurosis incision length during primary laparoscopy $>45.0 \text{ mm}$, significant disorders of the external respiration function and cardiovascular system. But the significant risk factor of the trocar paraumbilical hernias relapse was only the hemodynamics disorders in patients of the comparison group.

Conclusions. The performed study suggests that the best results of surgical treatment of the trocar paraumbilical hernias, combined with the diastasis recti, using alloplastic materials are in case of the "sublay" method with the elimination of diastase use.

However, due to the small number of the patients included into this study, it is expedient to continue the further accumulation of the actual material, the processing of which would allow to obtain the substantially probable results of the revealed patterns.

Keywords: diastasis recti, atrophy of muscular-aponevrotic tissue, trocar hernias, laparoscopic cholecystectomy, prevention of trocar hernias.



**Н. В. Дробінська, О. О. Абрагамович,
У. О. Абрагамович, М. Л. Фармага**

Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького

Особливості кальцієво-фосфорного обміну й стану кісток у хворих на цироз печінки: діагностика та принципи диференційованого лікування (огляд літератури та опис клінічного випадку)

Вступ. Порушення кальцієво-фосфорного обміну й стану кісткової тканини, що призводить до спонтанних переломів і обмеження рухової діяльності у хворих на цироз печінки (ЦП), вимагає глибшого розуміння етіології і патогенезу, застосування лабораторно-інструментальних методів діагностики з урахуванням чинників ризику та призначення ефективного лікування задля поліпшення якості життя. Проведення додаткових досліджень дасть поштовх до пошуку нових методів лікування не тільки окремих нозологій, але й ко- і поліморбідних хвороб, сприятиме зменшенню ятрогенного впливу від застосування медичних засобів.

Мета дослідження. Здійснити огляд літератури стосовно особливостей кальцієво-фосфорного обміну та стану кісток у хворих на цироз печінки, методів діагностики та принципів диференційованого лікування, описати клінічний випадок.

Матеріали й методи дослідження. Використано контент-аналіз, метод системного та порівняльного аналізу, бібліосемантичний метод вивчення актуальних наукових досліджень особливостей кальцієво-фосфорного обміну й стану кісток у хворих на ЦП, методів діагностики та принципів диференційованого лікування, описано клінічний випадок. Проаналізовано 92 літературні джерела українською, англійською та російською мовами. Пошук джерел проведено в наукометричних медичних базах інформації: PubMed, NCBI, Medline, ResearchGate, CochraneLibrary, EMBASE за ключовими словами: ЦП, остеопороз, печінкова остеодистрофія, денситометрія, P1NP, остеокальцин, β -crossLaps, кальцій, фосфор, вітамін D, паратироїдний гормон.

Результати дослідження та опис клінічного випадку. Огляд літератури. Як відомо, ЦП через високу смертність, низьку якість і тривалість життя хворих становить серйозну проблему XXI ст., над розв'язанням якої працюють науковці всього світу. Станом на 2010 р. від ЦП у світі померло понад 1 млн осіб (близько 2,0 % усіх смертей) [65]. Найчастіше ЦП виникає через надмірне вживання алкоголю, хронічну HCV- і HBV-інфекцію.

Ушкодження гепатобіліарної системи у хворих на ЦП зазвичай поєднується з ушкодженням інших органів і систем, що вимагає особливих засад діагностики та подальшого лікування. Патогенетичні процеси, що відбуваються в організмі хворих на ЦП, негативно впливають на кальцієво-фосфорний обмін (КФО) і стан кісткової тканини, можуть спричинити остеомаліцію, остеопороз та періостальні реакції, об'єднані терміном «печінкова остеодистрофія» (ПОД) [13, 25, 38, 47, 48, 68, 81].

Остеомалія характеризується порушенням мінералізації кісток після припинення їх росту. Тоді відбувається заміщення кісткової тканини остеоїдною, що виявляється розм'якшенням і деформацією кісток. Рахіт, на відміну від остеомалії, впливає на мінералізацію кісток, що ростуть.

У разі захворювань печінки остеомалія є рідкісним явищем. Виявлення її у хворих на первинний біліарний цироз потребує проведення додаткових досліджень [26, 31, 46]. Наявність гіпокальціємії, гіпофосфатемії та дефіциту вітаміну D у хворих на ЦП не досить для діагностування остеомалії. «Золотим стандартом» діагностики цієї хвороби вважають біопсію кістки.

Поняття остеопенії застосовують, якщо виявлено зниження мінеральної щільності та маси кісткової тканини. Вона є початковим етапом виникнення остеопорозу й може існувати тривалий час без будь-яких проявів.

Остеопороз вважається поширеним захворюванням скелетної системи, у разі якого настає дисбаланс між моделюванням (формуванням) і ремоделюванням (оновленням) кістки. Його частота серед хворих на ЦП, за різними літературними джерелами, коливається в межах 20,0–56,0 % [36, 38, 39, 47].

До чинників ризику виникнення остеопорозу у хворих на хронічні хвороби печінки (ХХП), в тому числі на ЦП, належать: надмірне вживання алкоголю тривалий час, куріння, ранній клімакс (<45 років), вторинна аменорея (>6 місяців), низький індекс маси тіла (<19,0 кг/м²), чоловічий гіпогонадізм, ранні остеопорозні переломи в сімейному анамнезі, тривале лікування глюкокортикоїдними препаратами (преднізолон – 5,0 мг/добу і більше – понад три місяці) [44, 48].

За наявності остеопорозу відбувається велика втрата кісткової маси й знижується мінеральна щільність кісткової тканини (МЩКТ), а отже, підвищується крихкість кісток і можуть виникати остеопорозні переломи, унаслідок чого значно знижуються якість і тривалість життя хворих на ЦП [68].

У хворих на ЦП прояви остеопорозу та переломи трапляються частіше, порівняно зі звичайною популяцією. Жіноча стать, похилий вік, холестаз, вживання алкоголю та інші чинники ризику остеопорозу ще більше провокують виникнення переломів кісток, особливо після трансплантації печінки [46, 78].

До основних функцій кісткової тканини належать механічна, захисна та метаболічна, суть якої полягає у підтриманні кальцієво-фосфорного гомеостазу [12].

Основна кількість фосфору та кальцію депонується в кістковій тканині (приблизно 80,0 і 99,0 % відповідно) [4]. Важливе значення має саме біологічно активний йонізований кальцій, що не зв'язаний з білками [4, 12].

Обмін кальцію і фосфору та їх постійна концентрація в крові регулюються, головним чином, кальційрегулювальними гормонами – паратгормоном (паратгормоїдним гормоном (ПТГ)), вітаміном D і кальцитоніном [4, 12].

Кісткова тканина складається з остеобластів, остеоцитів, остеокластів, матриксу колагенових і неколагенових білків (остеоїду) та неорганічних мінеральних солей. Їй властива динамічна перебудова, що триває безперервно впродовж усього життя. Важливу роль у цьому процесі відіграють остеобласти, що відповідають за утворення та мінералізацію кісткової тканини, а також остеокласти, що забезпечують її резорбцію. Ремоделювання є основним механізмом для підтримання механічної цілісності скелета за допомогою видалення старої кістки і відновлення пошкодженої кістки лише там, де потрібно [46, 82]. Цей процес ретельно контролюється молекулами кальційрегулю-

вальних гормонів, цитокінами та різними системними білками [69].

У дитячому віці, завдяки переважанню остеогенезу над резорбцією, ростуть зуби та скелет. Із віком цей процес змінюється і під впливом несприятливих чинників руйнівні процеси значно переважають, унаслідок чого втрачається кісткова тканина, формуються остеопенія та остеопороз [82]. Остеоцити, які є термінально диференційованими остеобластами, вбудованими в матрикс, виступають основними регуляторами фосфатного гомеостазу та кісткової резорбції через регулювання кількості остеокластів із утворенням кісткової тканини за допомогою модифікації остеобластіндукованої мінералізації кістки у відповідь на механічне пошкодження [23].

Механізми, що призводять до патологічних змін кісткової тканини у хворих на ЦП вивчені недостатньо мірою. Попри це, існує низка загальних чинників, асоційованих із ХХП, що впливають на кістковий метаболізм: порушення метаболізму кальцію і вітаміну D, дефіцит вітаміну К, гормональна дисрегуляція, вивільнення цитокінів, дефіцит інсуліноподібного фактора росту 1 (ІФР-1) та ін. [48].

Вітамін D3 гідроксильється в печінці до 25-гідроксिवітаміну D (25-ОН-вітаміну D), а потім за участю ПТГ – у нирках до 1,25-гідроксिवітаміну D. Зниження продукування 25-ОН-вітаміну D зумовлене змінами функціонування печінки, внаслідок чого порушуються остеокластопосередкована резорбція, остеобластопосередкована мінералізація кістки і знижується резорбція кальцію в шлунково-кишковому каналі. Також унаслідок порушення жовчевої секреції знижується всмоктування жирів і як наслідок – надмірне поглинання вітаміну D. У хворих на жовтяницю через порушення 25-гідроксильовання, кишкову мальабсорбцію і зниження синтезу шкіри метаболізм кальцію і вітаміну D порушується [87]. Із наростанням портальної гіпертензії і ступеня дисфункції печінки поступово зменшується вміст вітаміну D в крові. Його дефіцит може служити прогностичним чинником смертності хворих на ЦП [75].

Ще один чинник погіршення остеобластної функції – недостатність ІФР-1. Дефіцит ІФР-1 у хворих на ХХП можна пояснити його продукуванням у печінці під дією гормону росту. Тоді знижується активність остеобластів, послаблюється синтез колагену на кістковому матриксі та мінералізація кісток [35, 81]. У хворих на ЦП з констатованим остеопорозом вміст ІФР-1 менший, ніж у хворих без остеопорозу та може залежати від ступеня важкості печінкової недостатності [35].

Відомо, що інтерлейкін-1, інтерлейкін-6 (ІЛ-6) і фактор некрозу пухлин α беруть участь у запальному процесі, холестазі та фіброзоутворенні [8, 20, 53]. Ці цитокіни також призводять до формування ПОД, підвищуючи активність остеокластів. ІЛ-6, як індуктор остеокластогенезу, продукують остеобласти у відповідь на дію ПТГ, який є одним із ключових регуляторів гомеостазу кальцію, що синтезується прищито-

подібними залозами і здатний стимулювати остеобласти до кісткоутворення та остеокласти до кісткової резорбції [40, 67]. У хворих на ЦП, який виник внаслідок HCV- і HBV-інфекції, може збільшуватися концентрація ПТГ в крові, що свідчить про формування вторинного гіперпаратирозу [14].

ІЛ-6 може призвести до втрати кісткової маси внаслідок індукції ліганда рецептора-активатора ядерного фактора каппа- β (RANKL), який є членом родини фактора некрозу пухлин [30]. Рецептор-активатор ядерного фактора каппа- β (RANK) активує остеокласти, збільшуючи кісткову резорбцію. Остеопротегерин (OPG) інгібує зв'язування RANKL із RANK, у такий спосіб запобігаючи втраті кісткової маси.

У хворих на первинний біліарний цироз уміст OPG в крові більший, а RANKL – менший, ніж у здорових. Натомість у хворих на хронічний гепатит С концентрація RANKL та OPG в крові більша порівняно з контролем [85].

Склеростин – інгібітор сигнального шляху Wnt/ β -катенін, що продукується остеокцитами та пригнічує диференціювання остеобластів, обмежуючи формування кісткової тканини. Досі немає інформації про механізм збільшення вмісту склеростину у хворих на ЦП. Проте деякі публікації наводять на думку про можливу роль печінки в метаболізмі склеростину з формуванням патологічних змін кісткової тканини [45, 63, 79].

Печінка бере участь у метаболізмі статевих гормонів (естрогену і тестостерону), які також підтримують кісткову систему в здоровому стані. У хворих на ЦП гіпогонадізм досить поширений і зменшення в сироватці крові вмісту тестостерону є незалежним предиктором смертності [41]. Гіпогонадізм виникає внаслідок швидкої втрати кісткової тканини здебільшого через підвищення остеокластної активності, особливо у хворих із гемохроматозом [32, 81].

Вітамін К чинить антиапоптичну дію на остеобласти. За його дефіциту не пригнічується диференціювання остеокластів (через експресію RANKL) і порушується здатність остеобластних клітин синтезувати білки кісткового матриксу – остеонектин і остеокальцин (ОК), що може провокувати остеопенію і втрату кісткової маси у хворих на ЦП [57, 59, 70]. ОК – гормон, що його продукують остеобласти. Він бере участь у гомеостазі кальцію, мінералізації кісткового матриксу та проліферації остеобластів [76]. Зменшення його вмісту є важливим показником порушення кісткоутворення і може бути проявом ПОД у хворих на ЦП [13, 24].

N-термінальний пропептид проколагену I типу (P1NP) є специфічним маркером формування колагену I типу та вбудовування його в кістковий матрикс, який відповідає за кісткоутворення. Збільшення вмісту P1NP у крові характерне не тільки для захворювань кісткової системи, а може мати прогностичне значення за наявності захворювань печінки (ЦП зокрема), оскільки, як свідчать результати деяких досліджень, корелює зі ступенем фіброзу печінки [60, 88]. Імовірно,

це зумовлено тим, що кліренс P1NP здійснюється ендотеліальними клітинами печінки за допомогою макрофагів – рецепторів-поглиначів, які розпізнають і захоплюють модифіковані білки [64].

За кісткову резорбцію відповідає також ізомеризований C-кінцевий телопептид, специфічний для деградації колагену I типу в кістковій тканині, що утворюється внаслідок конвертації α -аспарагінової кислоти в β -форму (β -СТх, β -crossLaps). Хоча P. Qvist зі співавторами [77] виявили, що β -crossLaps не бере участі в печінковому метаболізмі, виключити його роль у патогенезі ушкодження кісткової тканини у хворих на ЦП неможливо.

Так, у дослідженні V. Culafic-Vojinovic і співавторів [29] у хворих на ЦП збільшення вмісту β -crossLaps і зменшення вмісту ОК корелювало зі ступенем печінкової недостатності, що може свідчити про порушення остеобластної діяльності зі зменшенням синтезу колагенового матриксу та підвищення остеокластної активності.

Окрім цього, великий вміст β -crossLaps у пацієнтів до і після трансплантації печінки, а також збільшення вмісту кістковоспецифічної лужної фосфатази (ЛФ) після трансплантації печінки виступали як предиктори втрати кісткової тканини і ризику виникнення переломів [58].

Найбільша кількість ЛФ синтезується у кістковій тканині (50,0 %), решта – в печінці та інших органах. У разі остеобластної активації кістковоспецифічний ізофермент ЛФ, що відповідає за мінералізацію кісткового матриксу, виводиться з мембрани остеобластів у загальний кровоплин, у якому визначається загальна ЛФ. Підвищення її вмісту свідчить про активацію процесів кісткового ремоделювання [15, 39].

Гіпербілірубінемія часто виявляється у хворих на ЦП з остеопенією та остеопорозом. С. Н. Janes зі співавторами [50] помітили, що збільшення концентрації некон'югованого білірубіну негативно впливає на проліферацію остеобластів. Проте D. L. Smith зі співавторами [84] заперечують взаємозв'язок між збільшенням концентрації білірубіну та втратою кісткової маси у пацієнтів з ХХП, що вимагає подальшого вивчення його участі в етіопатогенезі ПОД.

Явища холестазу, вплив алкоголю і заліза на остеобласти також можуть брати участь у патогенезі порушення метаболізму в кістковій системі з формуванням остеопорозу та виникненням остеопорозних переломів у хворих на ЦП [44, 68].

Дослідження на щурах показали, що γ -глутаміл-транспептидаза (γ -ГТП) може служити предиктором ПОД. Y. Kawazoe зі співавторами [51] виявили, що зі збільшенням вмісту γ -ГТП посилюється утворення остеокластів та інтенсифікується кісткова резорбція, а в разі застосування анти- γ -ГТП антитіл зменшується втрата кісткової тканини.

На протигагу цьому, остеопенічні зміни можуть виникати не тільки в разі збільшеного, але й зменшеного вмісту γ -ГТП внаслідок пригнічення остеогенезу (формування кісткової тканини), що асоціюється

ся з недостатністю цистеїну, який регулюється γ -ГТП та коригується N-ацетилцистеїном [49].

L. Fisher і A. Fisher [34] підтвердили участь γ -ГТП у кістковому метаболізмі людей літнього віку, що не мали захворювань печінки.

Вивчення КФО і стану кісткової тканини у хворих на ЦП вимагає застосування різних методів діагностики, що допоможе обрати правильну тактику лікування, уникнути спонтанних переломів, поліпшити якість життя. Сьогодні з цією метою використовують безліч діагностичних методів: клінічно-лабораторні, рентгенівську абсорбціометрію, ультразвукову денситометрію (УЗДМ), радіограмметрію, кількісну комп'ютерну томографію, морфометричні й гістоморфометричні методи та ін.

Важлива роль належить дослідженням біохімічних маркерів кісткового метаболізму з вивченням остеобластної (PINP, OK, кістковоспецифічна ЛФ) й остеокластної активності (β -crossLaps), на підставі яких можна оцінити швидкість ремоделювання кісткової тканини та ефективність призначеного лікування [13, 15, 24, 29, 39, 58, 60, 88, 90]. Показники β -crossLaps є інформативними через 3–6 місяців антирезорбтивного лікування [15, 71].

Для оцінки функціонального стану кісткової тканини необхідним є також дослідження кальцію, фосфору, вітаміну D, ПТГ [15, 18, 19, 31, 64, 75, 87].

Стан МЩКТ оцінюють згідно з рекомендаціями ВООЗ за Т-критерієм (МЩКТ вище від нижнього середнього значення для молодих осіб) та Z-критерієм (МЩКТ нижче або вище від середнього значення для осіб відповідного віку), вираженими в одиницях відхилення (SD). За умов відхилення Т-критерію від –1,0 до –2,5 SD діагностують остеопенію (від –1,0 до –1,5 SD – I ступеня; від –1,5 до –2,0 SD – II ступеня; від –2,0 до –2,5 SD – III ступеня), від –2,5 SD – остеопороз [11, 14].

Серед безлічі інструментальних методів діагностики функціонального стану кісткової тканини надають перевагу двоенергетичній рентгенівській абсорбціометрії (DXA), яку вважають «золотим стандартом» для визначення МЩКТ [11]. Проте у хворих на ЦП з вираженим асцитом це дослідження може давати помилкові результати, що створює певні труднощі, оскільки достовірність результату DXA вимагає попереднього проведення пункції [42, 61].

На противагу цьому, УЗДМ дає характеристику МЩКТ подібну до DXA, але з використанням показників про швидкість ультразвукових коливань, забезпечуючи неінвазивність, відсутність рентгенівського опромінення, швидкість сканування, простоту проведення дослідження [11, 16].

А. В. Борсуков і Д. О. Мойсєєв [3], обстеживши хворих на ЦП, виявили кореляцію між результатами УЗДМ п'яtkової кістки, яка представлена головним чином трабекулярною (губчастою) кістковою тканиною, і DXA кісток нижньої третини передпліччя ($r = 0,73$; $p < 0,05$), що свідчить про можливість застосування УЗДМ як повноцінного методу дослідження

функціонального стану кісткової тканини у них. Висока чутливість і специфічність УЗДМ доведена і в дослідженнях У. О. Абрагамович та ін. [1].

Останнім часом у клінічній практиці застосовують алгоритм FRAX, за яких визначають 10-річну ймовірність остеопорозних переломів з або без інформації про МЩКТ, з урахуванням чинників ризику індивідуально для людей віком понад 40 років [16, 17, 83]. Використання інструменту FRAX у поєднанні з результатами УЗДМ підвищує специфічність показників оцінки порушень стану кісткової тканини та прогнозування ймовірності остеопорозних переломів [16].

У науковій літературі триває активна дискусія щодо лікування і профілактики порушень КФО та стану кісткової тканини у хворих на ЦП. Усі зусилля спрямовані на зведення до мінімуму втрати кісткової маси, запобігання виникненню переломів і тамування болю у кістках. Насамперед важливо переконати пацієнта припинити палити, вживати алкоголь, регулярно виконувати фізичні вправи, дотримуватись збалансованого дієтичного харчування з підвищеним вмістом кальцію та вітаміну D.

О. В. Синенький [18] у пацієнтів із ревматоїдним артритом, у яких виявлено дефіцит вітаміну D, поряд із базовим протиревматичним застосовував індивідуальне цільове лікування дефіциту вітаміну D, що сприяло зниженню больового синдрому.

Незважаючи на суперечливі докази ефективності застосування лікарських засобів (ЛЗ) кальцію та вітаміну D у хворих на ЦП, їх призначення є необхідним і тривалим [27, 44, 81].

Бісфосфонати інгібують резорбцію кісткової тканини за допомогою посилення апоптозу остеокластних клітин [11]. Сьогодні їх вважають найбільш безпечним і ефективним засобом для поліпшення стану МЩКТ та ЛЗ вибору для лікування остеопорозу.

Бісфосфонати, на відміну від інших антиостеопорозних засобів, здатні вбудовуватись у кістку й тривало там зберігатись. Задля уникнення побічних явищ від тривалого застосування термін уживання не має перевищувати 3–5 років [6]. Потрібно також чітко дотримуватись рекомендацій щодо вживання [9].

Серед побічних явищ перорального вживання бісфосфонатів найчастіше фіксують ерозивно-виразкові зміни, кровотечі з відділів шлунково-кишкового каналу, езофагіт тощо [2, 10, 56].

Є декілька повідомлень про остеонекроз щелепи, асоційований як із пероральним, так і з парентеральним застосуванням бісфосфонатів (алендронату, памідронату, золендронату), що найчастіше спостерігався у онкохворих та внаслідок тривалого використання [54, 62, 72, 80]. Через виникнення цього побічного явища внаслідок тривалого застосування алендронату W. L. Pan та ін. [72] використали як альтернативу для продовження лікування постменопаузального остеопорозу стронцію ранелат.

У разі застосування ризедронату (17,5 мг раз на тиждень) у комбінації з інгібітором протонної помпи рабепразолом (10,0 мг щоденно) констатовано

значне поліпшення самопочуття хворого, зокрема, послаблення болю в тілі, порівняно з лікуванням тільки ризедронатом [86].

У науковій літературі описані поодинокі випадки використання бісфосфонатів для лікування ПОД у хворих на ЦП. R. K. Bansal зі співавторами [22] застосовували для лікування остеопорозу у 19 хворих на ЦП ібандронову кислоту (150,0 мг раз на місяць) у поєднанні з ЛЗ кальцію і вітаміну D. Після шести-місячного курсу лікування спостерігалось значне поліпшення показників МЩКТ, кальцію та вітаміну D в крові. Побічних явищ не виявлено. Інші дослідження також підтверджують позитивні результати застосування ібандронату (150,0 мг раз на місяць) і алендронові кислоти (70,0 мг раз на тиждень) у поєднанні з ЛЗ кальцію і вітаміну D у хворих на ЦП [19, 22, 43, 44, 73, 81, 91]. Незважаючи на відсутність чітких досягнень у запобіганні переломів, ці результати свідчать про їх безпечність і ефективність.

Останні дослідження X. Zhou зі співавторами [92] демонструють нові можливості використання золендронату, а також ліпофільного бісфосфонату ВРН-1236, що є його аналогом, у поєднанні з V γ 9V δ 2 T-клітинами для лікування фіброзу, ЦП та гепатоцелюлярної карциноми, завдяки знищенню активних зірчастих клітин печінки.

Ще одним досягненням у сучасній медицині стало винайдення моноклональних антитіл, які застосовують у різних медичних галузях, особливо для лікування онкологічних і багатьох аутоімунних захворювань. Важливою знахідкою стало відкриття участі янус-кінази та сигнальної системи JAK/STAT у виникненні остеопорозу та можливість поліпшити стан кісткової тканини за допомогою інгібіторів янус-кінази, які впливають на старіючі клітини [33, 37].

Ще більше зацікавлення викликає участь янус-кінази-2 у формуванні ЦП та виникненні портальної гіпертензії. Застосування специфічного інгібітора JAK-2/STAT-3 – AG490 у щурів із ЦП сприяло зменшенню проявів портальної гіпертензії [55, 89]. Отримані результати дають поштовх для проведення додаткових досліджень та інтенсивного пошуку методів лікування захворювань не тільки як окремих нозологій, а й як ко- і поліморбідних уражень.

Значного успіху в лікуванні остеопорозу досягнуто завдяки використанню інгібітора RANKL – денасумабу, антисклеростинових антитіл – ромосозумабу, бломозумабу, в основі яких лежить таргетний механізм дії [6, 7, 28, 63]. Застосування як ромосозумабу, так і денасумабу для лікування постменопаузального остеопорозу значно знижує ризик переломів [5, 28].

Терипаратид – аналог ПТГ, що має здатність швидко стимулювати кісткоутворення завдяки збільшенню кількості й активності остеобластів, однак після його відміни кісткова маса втрачається і далі, що потребує додаткового призначення антирезорбтивних ЛЗ для збереження чи поліпшення стану МЩКТ [6].

Ремосозумаб і терипаратид є анаболічними агентами, однак по-різному впливають на кісткові марке-

ри. Під час застосування ромосозумабу вміст β -crossLaps, який вказує на кісткову резорбцію, зменшується, а P1NP, що відповідає за кісткоутворення, – підвищується. Натомість за вживання терипаратиду збільшується вміст і P1NP, і β -crossLaps [7].

Стронцію ранелат, який також визнано ефективним засобом запобігання виникненню остеопорозних переломів, має здатність керувати обома процесами ремоделювання одночасно – стимуляцією формування кісткової тканини та зменшенням інтенсивності резорбції [11]. Застосування стронцію ранелату у хворих на ЦП досі не вивчено, що, можливо, зумовлено ризиком виникнення побічних явищ [5, 11, 52].

Замість гормонального лікування, кальцитонін та інші ЛЗ запобігання виникненню переломів і поліпшення стану МЩКТ, незважаючи на їх ефективність у деяких хворих на ЦП, після появи бісфосфонатів застосовують нечасто [44, 74, 81].

Опис клінічного випадку. Хворий В., 51 рік, ушпиталений зі скаргами на важкість у правому і лівому підребер'ї, нудоту, разове блювання після вживання смаженої їжі, відсутність апетиту, загальну слабкість, періодичний біль у нижніх кінцівках.

Пацієнт вважає себе хворим близько року, коли вперше діагностовано шлунково-кишкову кровотечу і поставлено діагноз «цироз печінки». До цього зловживав алкоголем. Стан хворого погіршився близько двох місяців до шпиталізації, коли з'явилися нудота, загальна слабкість, важкість у правому підребер'ї, біль у нижніх кінцівках. Звернувся до лікаря за місцем проживання, звідки скерований на шпиталізацію в гастроентерологічне відділення Львівської обласної клінічної лікарні.

Анамнез життя. У дитячому віці переніс паротит і вітряну віспу. Туберкульоз, венеричні захворювання, паразитоз у себе та рідних заперечує. Відомо про перелом правої ключиці внаслідок падіння (дати не пам'ятає), з подальшим нагноєнням і оперативним видаленням. Спадковість не обтяжена. Алергічних реакцій не було. Парентеральні втручання за останніх 6 місяців проводили одноразовими шприцями.

Результати об'єктивного обстеження. Загальний стан: середньої важкості. Свідомість ясна. Положення в ліжку активне. Будова тіла – правильна, конституція – нормостенічна. Зріст – 164 см, маса – 74 кг. Шкіра – волога, звичайного кольору, сліди розчухування на гомілкках і кистях рук; видимі слизові оболонки – субіктеричні, вологі. Периферійні лімфатичні вузли не пальпуються.

Дихання через ніс вільне; виділень із носа немає. Грудна клітка правильної форми, симетрична. Дихання – змішане. Голосове тремтіння – середньої інтенсивності; перкуторний звук ясний легеневиий; аускультация легень: дихання везикулярне, хрипи не вислуховуються.

Ділянка серця без змін; верхівковий поштовх у V міжребер'ї на 1,5 см досередини від лівої серединно-ключичної лінії, середньої сили, резистентний. Пульс – на променевих артеріях однаковий, 68 за 1 хв, ритмічний.

Частота серцевих скорочень – 68/хв. Артеріальний тиск – 140/85 мм рт. ст. Перкуторно: межі серця не розширені. Аускультация серця: тони серця ритмічні, звучні, чисті, додаткові шуми не вислуховуються.

Язик – вологий, з білим нашаруванням; зуби потребують санації. Живіт – м'який, піддутий, під час пальпації чутливий у правому і лівому підребер'ї; аускультативно – послаблені перистальтичні шуми. Печінка пальпується на 3,0–4,0 см нижче від краю реберної дуги, розміри за М. Г. Курловим 13×10×9 см; селезінка пальпується, збільшена, приблизно на 2,0 см виступає нижче від краю реберної дуги. Симптом Ф. І. Пастернацького негативний з обох боків. Периферійні набряки відсутні. Конфігурація суглобів не змінена, активні й пасивні рухи у повному обсязі. М'язи розвинуті задовільно. Поведінка адекватна, орієнтація в просторі та часі не порушена. Щитоподібна залоза не болюча, не збільшена.

Пацієнтові проведено лабораторно-інструментальні обстеження: 1) у загальному аналізі крові – зменшення вмісту гемоглобіну (90,0 г/л); 2) у загальному аналізі сечі – сліди білка, скупчення лейкоцитів до 15,0 в полі зору, бактерії +, поодинокі оксалати; 3) у копрограмі – кал неоформлений, реакція на приховану кров позитивна, помірна креаторея, помірна кількість рослинної клітковини, що не перетравлюється, значна кількість жирних кислот, невелика кількість мила, незначна кількість грибка; 4) у біохімічному аналізі крові – збільшення концентрації загального білірубину (27,6 мкмоль/л), прямого білірубину (13,8 мкмоль/л), показників тимолової проби (13,0), вмісту АСТ (61,0 од/л), γ -ГТП (573,0 од/л), зменшення вмісту альбуміну (до 46,2 %), збільшення γ -глобуліну (до 25,0 %); 5) у коагулограмі – здовження протромбінового часу (18,0 с) та INR (1,34), зниження протромбінового індексу (до 72,0 %). Хворому проведено імуноферментне дослідження сумарних антитіл до HCV (не виявлено), HBscore (не виявлено), HBsAg (не виявлено), HBsAg (не виявлено). Аналіз сечі за А. З. Нечипоренком – без відхилень від норми.

На електрокардіограмі – ймовірна гіпертрофія лівого передсердя. УЗД внутрішніх органів: печінка збільшена на 4,0 см, структура неоднорідна, ехогенність підвищена; ворітна вена – 14,0–15,0 мм; холедох – 5,0; жовчевий міхур застійний, стінка – 5,0–6,0 мм, без конкрементів; підшлункова залоза: структура неоднорідна, ехогенність підвищена, контур горбистий; селезінка – 209,0×85,0 мм; v. lienalis – 13,0 мм. Езофагогастродуоденофіброскопія – варикозне розширення вен стравоходу: II ступеня; вогнищева гастропатія; папульозний бульбіт. Ультразвукове доплерофлуометричне обстеження судин черевної порожнини – портальна гіпертензія: II ступеня.

Консультації суміжних спеціалістів: невропатолог – дисциркуляторна енцефалопатія: I ступеня; токсична полінейропатія нижніх кінцівок, I ступеня, з больовим синдромом; офтальмолог – центральна дегенерація сітківки обох очей; дерматолог – оніхомікоз із переходом на гладку шкіру; стоматолог

– хронічний періодонтит 4-го верхнього правого зуба.

Для вивчення КФО і стану кісткової тканини у цього пацієнта визначено в крові концентрацію йонізованого кальцію – 1,22 ммоль/л (N 1,15–1,27 ммоль/л), загального кальцію – 2,33 ммоль/л (N 2,15–2,50 ммоль/л), фосфору – 1,61 ммоль/л (N 0,87–1,45 ммоль/л), вітаміну D – 25,6 нг/мл (N 30,0–100,0) нг/мл), ПТГ – 33,8 пг/мл (N 15,0–65,0 пг/мл), ОК – <2,0 нг/мл (N 2,0–22,0 нг/мл), маркер формування кісткового матриксу Total P1NP – 92,27 нг/мл (N 16,27–73,87 нг/мл), маркер кісткової резорбції β -CrossLaps – 0,186 нг/мл (N до 0,700 нг/мл) і проведено УЗДМ, за результатами якої виявлено ультразвукові ознаки остеопорозу (індекс якості кістки – 52,8; T-Score – -2,8; Z-Score – -2,0; швидкість проходження ультразвукової хвилі через кісткову тканину – 1467,4 м/с; широкосмугове послаблення ультразвуку – 27,5 дБ/МГц; T-коефіцієнт – 50,3 %; Z-коефіцієнт – 57,4 %).

На основі отриманих результатів обстеження хворому поставлено клінічний діагноз: «Цироз печінки: токсико-аліментарної етіології, II стадія: 2-й ступінь ушкодження печінки (печінково-клітинна недостатність 2-го ступеня; портальна гіпертензія 2-го ступеня), з ураженням центральної і периферійної нервової системи (дисциркуляторна енцефалопатія: I ступеня; токсична полінейропатія нижніх кінцівок: I ступеня, з больовим синдромом); травної системи (варикозне розширення вен стравоходу: II ступеня; стан після кровотечі (2016 р.); вогнищева гастропатія; папульозний бульбіт); системи кровотворення (хронічна анемія середнього ступеня важкості, коагулопатія); кістково-суглобової системи (остеопороз); швидкий перебіг із негативною динамікою, ФКЦХ II; хронічний панкреатит у фазі загострення, НТ II ступеня; хронічний холецистит: некалькульозний, у фазі ремісії; хронічний періодонтит 4-го верхнього правого зуба. Центральна дегенерація сітківки обох очей. Оніхомікоз із переходом на гладку шкіру. ФКТХ II».

Пацієнтові призначено комплексне патогенетичне лікування з урахуванням ушкодження кістково-суглобової системи, що сприяло поліпшенню його стану та зменшення болю у нижніх кінцівках.

Висновки. Вивчення стану кальцієво-фосфорного обміну й стану кісткової тканини у хворих на цироз печінки вимагає застосування методів діагностики, які будуть безпечними та інформативними, використовуватимуться на будь-якій стадії захворювання, допоможуть у виборі лікувальної тактики.

Примітки: ФКЦХ – функціональний клас цирозного хворого; ФКТХ – функціональний клас терапевтичного хворого.

Список літератури

1. Абрагамович УО, Абрагамович ОО, Циганик ЛВ, Синенький ОВ, Гута СІ. Порівняльна оцінка мінеральної щільності кісткової тканини за результатами ультразвукової денситометрії, рентгеноостеоденситометрії та двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії у хворих на системний червоний вовчак. Львівський клінічний вісник. 2017;1(17):32–37 (Abrahamovych UO, Abrahamovych OO, Tsyhanyk LV, Synenkyi OV, Guta SI. Comparative evaluation of bone mineral density based upon the results of ultrasound osteodensitometry, X-ray osteodensitometry, and dual-energy X-ray absorptiometry tests in premenopausal women with systemic lupus erythematosus. Lviv Clinical Bulletin. 2017;1(17):32-37). (Ukrainian). <https://doi.org/10.25040/lkv2017.01.032>
2. Багрова СГ. Остеопороз в онкологической практике: современные подходы к лекарственной коррекции. Онкогинекология. 2015;1:55–62 (Bagrova SG. Osteoporosis in cancer practice and beyond: modern approaches to the drug treatment. Oncogynecology. 2015;1:55-62) (Russian)
3. Борсуков АВ, Моисеев ДО. Возможности ультразвуковой денситометрии в клинической оценке течения цирроза печени. Медицинский алфавит. 2010;1(6):36–40 (Borsukov AV, Moiseev DO. The opportunities of ultrasound densitometry in clinical assessment of the liver cirrhosis. Medical Alphabet. 2010;1(6):36-40) (Russian).
4. Волков ММ, Каюков ИГ, Смирнов АВ. Фосфорно-кальциевый обмен и его регуляция. Нефрология. 2010;14(1):91–103 (Volkov MM, Kayukov IG, Smirnov AV. Phosphorus–calcium metabolism and its regulation. Nephrology. 2010;14(1):91-103) (Russian)
5. Головач ІЮ. Новая цель таргетной терапии остеопороза – ингибитор RANKL деносумаб. Український ревматологічний журнал. 2013;1(51):12–20 (Golovach IYu. New goal of osteoporosis targeted therapy – the RANKL inhibitor denosumab. Ukrainian Rheumatologist Journal. 2013;1(51):12-20) (Ukrainian)
6. Головач ІЮ. Реализация принципа индивидуализации лечения пациентов с остеопорозом при специфических клинических сценариях. Український ревматологічний журнал. 2015;3(61):4–9 (Golovach IYu. Realization of the principle of individualization osteoporosis treatment for specific clinical scenarios. Ukrainian Rheumatologist Journal. 2015;3(61):4-9) (Ukrainian)
7. Головач ІЮ. Склеростин и его ингибиторы – новая концепция в лечении заболеваний костей: известное прошлое, многообещающее будущее. Фарматека. 2015;5(298):72–77 (Golovach IYu. Sclerostin and its inhibitors - a new concept in the treatment of bone diseases: a well-known past, a promising future. Pharmateca. 2015;5(298):72-77) (Russian)
8. Горецкая МВ. Синтетическая функция печени и гуморальные факторы иммунитета. Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2008;2(22):7–11. (Goretskaya MV. Synthetic function of the liver and humoral factors of the immune system. Educational Establishment Grodno State Medical University. 2008;2(22):7-11) (Russian)
9. Дроздов В, Эмбутниекс Ю. Эффективность и безопасность лечения остеопении и остеопороза бифосфонатами. Врач. 2010;5:67–71 (Drozdov V, Embutnieks Yu. The efficiency and safety of biphosphonate treatment for osteopenia and osteoporosis. The Doctor. 2010;5:67-71) (Russian)
10. Каратеев АЕ, Гонтаренко НВ, Цурган АВ. Коморбидная патология пищеварительной системы у больных ревматическими заболеваниями: не только НПВП-гастропатия. Научно-практическая ревматология. 2016;54(4):382–389 (Karateev AE, Gontarenko NV, Tsurgan AV. Digestive comorbidity in patients with rheumatic diseases: not only NSAID-induced gastropathy. Rheumatology Science and Practice. 2016;54(4):382-389) (Russian)
11. Коваленко ВМ, Поворознюк ВВ. Рекомендації з діагностики, профілактики та лікування системного остеопорозу у жінок в постменопаузальному періоді: метод. рекомендації. К., 2010. 50 с. (Kovalenko VM, Povoroznyuk VV. Recommendations for diagnosis, prevention and treatment of systemic osteoporosis in postmenopausal women: methodological guidelines. K., 2010. 50 p.) (Ukrainian)
12. Масалова НН, Захаренко РВ. Состояние фосфорно-кальциевого обмена и костного метаболизма в норме и при нарушении функции щитовидной железы. Дальневосточный медицинский журнал. 2009;2:122–125 (Masalova NN, Zakharenko RV. Normal calcium-phosphor and bone metabolism and its disorders in thyroid dysfunction. Dalnevostochnyi Meditsinskiy Zhurnal. 2009;2:122-125) (Russian)
13. Митник ЗМ, Головач ІЮ. Кальцій-фосфорний обмін, стан кальційрегулювальних гормонів і кістковий метаболізм при алкогольній хворобі печінки. Сучасна гастроентерологія. 2009;4(48):32–37 (Mytnyk ZM, Golovach IYu. Calcium and phosphorus metabolism, bone turnover and the state of calcium regulated hormones in patients with alcoholic liver disease. Contemporary Gastroenterology. 2009;4(48):32-37) (Ukrainian)
14. Митник ЗМ, Головач ІЮ. Розвиток вторинного гіперпаратиреозу у хворих на цирроз печінки та стан мінеральної щільності кісткової тканини. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2006;2(4):59–64 (Mytnyk ZM, Golovach IYu. Development of secondary hyperparathyroidism in patients with cirrhosis of the liver and condition of mineral density of bone tissue. International Journal of Endocrinology. 2006;2(4):59-64) (Ukrainian)
15. Поворознюк ВВ, Балацька НІ. Роль маркерів ремоделювання кісткової тканини у діагностиці системного остеопорозу. Мистецтво лікування. 2013;2–3(98–99):12–14 (Povoroznyuk VV, Balacka NI. The role of markers of bone remodeling in diagnosing systemic osteoporosis. Art of Treatment. 2013;2-3(98-99):12-14) (Ukrainian)
16. Поворознюк ВВ, Григор'єва НВ, Поворознюк ВасВ. Ультразвукова денситометрія в оцінці структурно-функціонального стану кісткової тканини. Боль. Суставы. Позвоночник. 2013;4(12):5–12 (Povoroznyuk VV, Grygorieva NV, Povorozniuk VasV. Ultrasound densitometry in the evaluation of structural and functional status of bone tissue. Pain Joints Spine. 2013;4(12):5-12) (Ukrainian)
17. Поворознюк В, Григор'єва НВ, Kanis J, McCloskey E, Johansson H. Українська версія FRAX: від створення до валидизації. Боль. Суставы. Позвоночник. 2016;3(23):5–14 (Povoroznyuk VV, Grygorieva NV, Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H. Ukrainian version of FRAX: from creation to validation. Pain Joints Spine. 2016;3(23):5-14) (Ukrainian)
18. Синенький ОВ. Вплив дефіциту вітаміну D на перебіг ревматоїдного артрити і шляхи його корекції. Львівський клінічний вісник. 2017;4(20):15–24 (Synenkyi OV. The influence of vitamin d deficiency on the rheumatoid arthritis activity and the ways of its corrections. Lviv Clinical Bulletin. 2017;4(20):15-24) (Ukrainian)
19. Топчеева ОН. 2-е место в конкурсе молодых ученых НОГР за 2010 г. Печеночная остеодистрофия у больных циррозом печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2010;6:89–94 (Topcheeva ON. The 2-nd place in the competition of young scientists of the NGO in 2010. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2010;6:89-94) (Russian)

20. Чиркин АА. Молекулярные механизмы повреждения печени. Иммунология, аллергология, инфектология. 2000;1:27–34 (Chirkin AA. Molecular mechanisms of liver damage. Immunology, Allergology, Infectology. 2000;1:27–34) (Russian)
21. Baccaro LF, Boin IF, Pedro AO, Costa-Paiva L, Leal AL, Ramos CD, Pinto-Neto AM. Decrease in bone mass in women after liver transplantation: associated factors. *Transplant Proc.* 2011;43:1351-1356. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2011.02.027>
22. Bansal RK, Kumar M, Sachdeva PRM, Kumar A. Prospective study of profile of hepatic osteodystrophy in patients with non-cholestatic liver cirrhosis and impact of bisphosphonate supplementation. *United European Gastroenterol J.* 2016;4(1):77-83. <https://doi.org/10.1177/2050640615584535>
23. Bonewald LF. Osteocytes. In: Rosen CJ (ed). *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*, 8th edn. Wiley-Blackwell, Iowa. 2013;34-41.
24. Capra F, Casaril M, Gabrielli GB, Stanzial A, Ferrari S, Gandini G et al. Plasma osteocalcin levels in liver cirrhosis. *Ital J Gastroenterol.* 1991;23(3):124-127.
25. Chinnaratha MA, Chaudhary S, Doogue M, McCormick RJ, Woodman RJ, Wigg AJ. Prevalence of hepatic osteodystrophy and vitamin D deficiency in cirrhosis. *Intern Med J.* 2015;45(12):1230-1235. <https://doi.org/10.1111/imj.12866>
26. Collier J. Bone disorders. *Cirrhosis: A practical guide to management* (eds Lee SS, Moreau R). 2015;Chapter 25:283-290.
27. Collier JD, Ninkovic M, Compston J E. Guidelines on the management of osteoporosis associated with chronic liver disease. *Gut.* 2002;50(1):i1-i9.
28. Cosman F, Crittenden DB, Adachi JD, Binkley N, Czerwinski E, Ferrari S et al. Romosozumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2016;375(16):1532-1543.
29. Culafic-Vojinovic V, Culafic D, Ignjatovic S, Petakov M, Nikolic Marina D et al. The clinical importance of biochemical bone markers in patients with alcoholic and viral liver cirrhosis. *J Med Biochem.* 2014;33(2):149-155.
30. Dai J, Lin D, Zhang J, Habib P, Smith P, Murtha J et al. Chronic alcohol ingestion induces osteoclastogenesis and bone loss through IL-6 in mice. *J Clin Invest.* 2000;106(7):887-895. <https://doi.org/10.1172/JCI10483>
31. Davies M, Mawer EB, Klass HJ, Lumb GA, Berry JL, Warnes TW. Vitamin D deficiency, osteomalacia, and primary biliary cirrhosis. Response to orally administered vitamin D3. *Dig Dis Sci.* 1983;28(2):145-153. <https://doi.org/10.1007/BF01315144>
32. Diamond T, Stiel D, Posen S. Osteoporosis in hemochromatosis: iron excess, gonadal deficiency, or other factors? *Ann Intern Med.* 1989;110(6): 430-436. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-110-6-430>
33. Farr JN, Xu M, Weivoda MM, Monroe DG, Fraser DG, Onken JL et al. Targeting cellular senescence prevents age-related bone loss in mice. *Nat Med.* 2017;23(9):1072-1079. <https://doi.org/10.1038/nm.4385>
34. Fisher L, Fisher A. Relationship between serum gamma-glutamyltransferase (GGT) activity and indices of iron metabolism with bone-mineral parameters in orthogeriatric patients. *J Biomedical Sci.* 2016;5(4). <https://doi.org/10.4172/2254-609X.100040>
35. Gallego-Rojo FJ, Gonzalez-Calvin JL, Munoz-Torres M, Mundi JL, Fernandez-Perez R, Rodrigo-Moreno D. Bone mineral density, serum insulin-like growth factor I, and bone turnover markers in viral cirrhosis. *Hepatology.* 1998;28(3):695-699. <https://doi.org/10.1002/hep.510280315>
36. Gatta A, Verardo A, Pascoli MD, Giannini S, Bolognesi M. Hepatic osteodystrophy. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2014;11(3):185-191. <https://doi.org/10.11138/ccmbm/2014.11.3.185>
37. Ge JR, Xie LH, Chen J, Li SQ, Xu HJ, Lai YL et al. Liuwei Dihuang Pill () treats postmenopausal osteoporosis with Shen (Kidney) yin deficiency via Janus kinase/signal transducer and activator of transcription signal pathway by up-regulating cardiotrophin-like cytokine factor 1 expression. *Chin J Integr Med.* 2016;1-8.
38. Giouleme OI, Vyzantiadis TA, Nikolaidis NL, Vasiliadis TG, Papageorgiou AA, Eugenidis NP et al. Pathogenesis of osteoporosis in liver cirrhosis. *Hepato-Gastroenterology.* 2006;53(72):938-943.
39. Goral V, Simsek M, Mete N. Hepatic osteodystrophy and liver cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 2010;16(13):1639-1643. <https://doi.org/10.3748/wjg.v16.i13.1639>
40. Grey A, Mitnick M-A, Masiukiewicz U, Sun BH, Rudikoff S, Jilka RL et al. A role for interleukin-6 in parathyroid hormone-induced bone resorption in vivo. *Endocrinology.* 1999;140(10):4683-4690. <https://doi.org/10.1210/endo.140.10.7036>
41. Grossmann M, Hoermann R, Gani L, Chan I, Cheung A, Gow PJ et al. Low testosterone levels as an independent predictor of mortality in men with chronic liver disease. *Clin Endocrinol.* 2012;77(2):323-328. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2012.04347.x>
42. Guanabens N, Monegal A, Muxi A, Martinez-Ferrer A, Reyes R, Caballería J et al. Patients with cirrhosis and ascites have false values of bone density: implications for the diagnosis of osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2012;23(4):1481-1487. <https://doi.org/10.1007/s00198-011-1756-1>
43. Guanabens N, Monegal A, Cerdá D, Muxi Á, Gifre L, Peris P et al. Randomized trial comparing monthly ibandronate and weekly alendronate for osteoporosis in patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology.* 2013;58(6):2070-2078. <https://doi.org/10.1002/hep.26466>
44. Guanabens N, Parés A. Management of osteoporosis in liver disease. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2011;35(6):438-445. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2011.03.007>
45. Guanabens N, Ruiz-Gaspá S, Gifre L, Miquel R, Peris P, Monegal A et al. Sclerostin expression in bile ducts of patients with chronic cholestasis may influence the bone disease in primary biliary cirrhosis. *J Bone Miner Res.* 2016;31(9):1725-1733. <https://doi.org/10.1002/jbmr.2845>
46. Guarino M, Loperto I, Camera S, Cossiga V, Di Somma C, Colao A et al. Osteoporosis across chronic liver disease. *Osteoporos Int.* 2016;27(6):1967-1977. <https://doi.org/10.1007/s00198-016-3512-z>
47. Hajiabbasi A, Shafaghi A, Fayazi HS, Masooleh IS, Emami MHH, Parsa PG et al. The factors affecting bone density in cirrhosis. *Hepat Mon.* 2015;15(4):e26871. [https://doi.org/10.5812/hepatmon.15\(4\)2015.26871](https://doi.org/10.5812/hepatmon.15(4)2015.26871)
48. Handzlik-Orlik G, Holecki M, Wilczyński K, Duława J. Osteoporosis in liver disease: pathogenesis and management. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2016;7(3):128-135. <https://doi.org/10.1177/2042018816641351>
49. Hiramatsu K, Asaba Y, Takeshita S, Nimura Y, Tatsumi S, Katagiri N et al. Overexpression of γ -glutamyltransferase in transgenic mice accelerates bone resorption and causes osteoporosis. *Endocrinology.* 2007;148(6):2708-2715. <https://doi.org/10.1210/en.2007-0215>

50. Janes CH, Dickson ER, Okazaki R, Bonde S, McDonagh AF, Riggs BL. Role of hyperbilirubinemia in the impairment of osteoblast proliferation associated with cholestatic jaundice. *J Clin Invest.* 1995;95(6):2581-2586. <https://doi.org/10.1172/JCI117959>
51. Kawazoe Y, Miyauchi M, Nagasaki A, Furusho H, Yanagisawa S, Chanbora C et al. Osteodystrophy in Cholestatic liver diseases is attenuated by anti- γ -glutamyl transpeptidase antibody. *PLoS ONE.* 2015;10(9):e0139620. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0139620>
52. Kinyó Á, Belső N, Nagy N, Pálvölgyi A, Nagy I, Korom I et al. Strontium ranelate-induced DRESS syndrome with persistent autoimmune hepatitis. *Acta Derm Venereol.* 2011;91(2):205-206. <https://doi.org/10.2340/00015555-1014>
53. Khoruts A, Stahnke L, McClain CJ, Logan G, Allen JL. Circulating tumor necrosis factor, interleukin-1 and interleukin-6 concentrations in chronic alcoholic patients. *Hepatology.* 1991;13(2):267-276. <https://doi.org/10.1002/hep.1840130211>
54. Khosla S, Burr D, Cauley J, Dempster DW, Ebeling PR, Felsenberg D et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res.* 2007;22(10):1479-1491. <https://doi.org/10.1359/jbmr.0707onj>
55. Klein S, Rick J, Lehmann J, Schierwagen R, Schierwagen IG, Verbeke L et al. Janus-kinase-2 relates directly to portal hypertension and to complications in rodent and human cirrhosis. *Gut.* 2017;66(1):145-155. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309600>
56. Knopp-Sihota JA, Cummings GG, Homik J, Voaklander D. The association between serious upper gastrointestinal bleeding and incident bisphosphonate use: a population-based nested cohort study. *BMC Geriatr.* 2013;13(1):36. <https://doi.org/10.1186/1471-2318-13-36>
57. Koshihara Y, Hoshi K, Okawara R, Ishibashi H, Yamamoto S. Vitamin K stimulates osteoblastogenesis and inhibits osteoclastogenesis in human bone marrow cell culture. *J Endocrinol.* 2003;176(3):339-348. <https://doi.org/10.1677/joe.0.1760339>
58. Krol C, Meiland D, Dekkers O, van der Veer E, Kroon H, Rabelink T et al. Pitfalls in the interpretation of bone turnover markers in liver transplantation. *Endocrine Abstracts.* 2015;37:EP226. <https://doi.org/10.1530/endoabs.37.EP226>
59. Krzyżanowska P, Drzymała-Czyż S, Pogorzelski A, Duś-Żuchowska M, Skorupa W, Bober L et al. Vitamin K status in cystic fibrosis patients with liver cirrhosis. *Dig Liver Dis.* 2017; 49(6):672-675. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2017.01.155>
60. Luger M, Kruschitz R, Kienbacher C, Traussnigg S, Langer FB, Schindler K et al. Prevalence of liver fibrosis and its association with non-invasive fibrosis and metabolic markers in morbidly obese patients with vitamin D deficiency. *Obes Surg.* 2016;26(10):2425-2432. <https://doi.org/10.1007/s11695-016-2123-2>
61. Martinez-Ferrer A, Reyes R, Monegal A, Muxi A, Caballeria J, Peris P et al. Patients with ascites have false values of bone mineral density at the central skeleton. A prospective study. *J Hepatol.* 2010;52:S331.
62. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003;61(9):1115-1117. [https://doi.org/10.1016/S0278-2391\(03\)00720-1](https://doi.org/10.1016/S0278-2391(03)00720-1)
63. McGee-Lawrence ME, Hamrick MW. Control of bone homeostasis by the Wnt inhibitor sclerostin. *Curr Mol Bio Rep.* 2016;2(3):141-148. <https://doi.org/10.1007/s40610-016-0040-8>
64. Melkko J, Hellevik T, Risteli L, Risteli J, Smedsrød S. Clearance of NH₂-terminal propeptides of types I and III Procollagen is a physiological function of the scavenger receptor in liver endothelial cells. *J Exp Med.* 1994;179(2):405-412. <https://doi.org/10.1084/jem.179.2.405>
65. Mokdad AA, Lopez AD, Shahrzaz S, Lozano R, Mokdad AH, Stanaway J et al. Liver cirrhosis mortality in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis. *BMC Med.* 2014;12(1):145. <https://doi.org/10.1186/s12916-014-0145-y>
66. Monegal A, Navasa M, Guanabens N, Peris P, Pons F, De Osaba MM et al. Bone disease after liver transplantation: a long-term prospective study of bone mass changes, hormonal status and histomorphometric characteristics. *Osteoporos Int.* 2001;12(6):484-492. <https://doi.org/10.1007/s001980170094>
67. Nakchbandi IA, Lang R, Kinder B, Insogna KL. The role of the receptor activator of nuclear factor- κ B ligand/osteoprotegerin cytokine system in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(3):967-973. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-1645>
68. Nakchbandi IA. Osteoporosis and fractures in liver disease: relevance, pathogenesis and therapeutic implications. *World J Gastroenterol.* 2014;20(28):9427-9438.
69. Nakchbandi IA, Van Der Merwe SW. Current understanding of osteoporosis associated with liver disease. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology.* 2009;6(11):660-670. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2009.166>
70. Nishiguchi S, Shimoi S, Kurooka H, Tamori A, Habu D, Takeda T et al. Randomized pilot trial of vitamin K2 for bone loss in patients with primary biliary cirrhosis. *J Hepatol.* 2001; 35(4):543-545. [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(01\)00133-7](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(01)00133-7)
71. Okabe R, Inaba M, Nakatsuka K, Miki T, Naka H, Moriguchi A et al. Significance of serum CrossLaps as a predictor of changes in bone mineral density during estrogen replacement therapy; comparison with serum carboxyterminal telopeptide of type I collagen and urinary deoxypyridinoline. *J Bone Miner Metab.* 2004;22(2):127-131. <https://doi.org/10.1007/s00774-003-0460-4>
72. Pan WL, Chen PL, Lin CY, Pan YC, Ju YR, Chan CP et al. Strontium ranelate treatment in a postmenopausal woman with osteonecrosis of the jaw after long-term oral bisphosphonate administration: a case report. *Clin Interv Aging.* 2017;12:1089-1093. <https://doi.org/10.2147/CIA.S141753>
73. Parés A, Guanabens N. Bone disease in patients with cirrhosis. In *Complications of Cirrhosis.* 2015;295-305. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-13614-1_31
74. Patel N, Munoz SJ. Bone disease in cirrhosis. *Clinical Liver Disease.* 2015;6(4):96-99. <https://doi.org/10.1002/cld.498>
75. Paternostro R, Wagner D, Reiberger T, Mandorfer M, Schwarzer R, Ferlitsch M et al. Low 25-OH-vitamin D levels reflect hepatic dysfunction and are associated with mortality in patients with liver cirrhosis. *Wien Klin Wochenschr.* 2017;129(1-2):8-15. <https://doi.org/10.1007/s00508-016-1127-1>
76. Pavel OR, Popescu M, Novac L, Mogoantă L, Pavel LP, Vicaș RM et al. Postmenopausal osteoporosis – clinical, biological and histopathological aspects. *Rom J Morphol Embryol.* 2016;57(1):121-130.
77. Qvist P, Petersen KR, Jespersen J, Vinberg N, Christiansen C. Lack of hepatic metabolism of C-telopeptides of type I collagen. *Clin Chim Acta.* 2006;366(1):344-347. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2005.10.003>

78. Raszeja-Wyszomirska J, Kucharski R, Kotarska K, Zalewska M, Miazgowski T. The impact of osteoporosis on health-related quality of life in patients after liver transplantation – a pilot study. *Prz Gastroenterol*. 2015;10(4):215-221. <https://doi.org/10.5114/pg.2015.52343>
79. Rhee Y, Kim WJ, Han KJ, Lim SK, Kim SH. Effect of liver dysfunction on circulating sclerostin. *J Bone Miner Metab*. 2014;32(5):545-549. <https://doi.org/10.1007/s00774-013-0524-z>
80. Ruellas O, Martins A, Peruzzo DC, Napimoga MH. Managing bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws with xenografts: a case report. *Clin Case Rep*. 2017;5(8):1395-1400. <https://doi.org/10.1002/ccr3.1085>
81. Santos LAA, Romeiro FG. Diagnosis and Management of Cirrhosis-Related Osteoporosis. *Biomed Res Int*. 2016;2016:1-12.
82. Sims NA, Martin TJ. Coupling the activities of bone formation and resorption: a multitude of signals within the basic multicellular unit. *Bonekey Rep*. 2014;3. <https://doi.org/10.1038/bonekey.2013.215>
83. Siris ES, Adler R, Bilezikian J, Bolognese M, Dawson-Hughes B, Favus MJ et al. The clinical diagnosis of osteoporosis: a position statement from the National Bone Health Alliance Working Group. *Osteoporos Int*. 2014;25(5):1439-1443. <https://doi.org/10.1007/s00198-014-2655-z>
84. Smith DL, Shire NJ, Watts NB, Schmitter T, Szabo G, Zucker SD. Hyperbilirubinemia is not a major contributing factor to altered bone mineral density in patients with chronic liver disease. *J Clin Densitom*. 2006;9(1):105-113. <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2005.10.001>
85. Szalay F, Hegedus D, Lakatos PL, Tornai I, Bajnok E, Dunkel K et al. High serum osteoprotegerin and low RANKL in primary biliary cirrhosis. *J Hepat*. 2003;38(4):395-400. [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(02\)00435-X](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(02)00435-X)
86. Tanaka M, Itoh S, Yoshioka T, Yamashita K. The therapeutic effectiveness of the coadministration of weekly risedronate and proton pump inhibitor in osteoporosis treatment. *J Osteoporos*. 2014;2014:607145. <https://doi.org/10.1155/2014/607145>
87. Van Leeuwen J, van Driel M, van den Bemd G, Pols H. Vitamin D control of osteoblast function and bone extracellular matrix mineralization. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*. 2001;11(1-3):199-226. <https://doi.org/10.1615/CritRevEukarGeneExpr.v11.i1-3.100>
88. Veidal SS, Vassiliadis E, Bay-Jensen AC, Tougas G, Vainer B, Karsdal MA. Procollagen type I N-terminal propeptide (PINP) is a marker for fibrogenesis in bile duct ligation-induced fibrosis in rats. *Fibrogenesis Tissue Repair*. 2010;3(1):5. <https://doi.org/10.1186/1755-1536-3-5>
89. Wang D, Yin J, Dong R, Zhao J, Wang Q, Wang N et al. Inhibition of Janus kinase-2 signalling pathway ameliorates portal hypertensive syndrome in partial portal hypertensive and liver cirrhosis rats. *Dig Liver Dis*. 2015;47(4):315-323. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2014.12.017>
90. Wheeler G, Elshahaly M, Tuck SP, Datta HK, van Laar JM. The clinical utility of bone marker measurements in osteoporosis. *J Transl Med*. 2013;11:201. <https://doi.org/10.1186/1479-5876-11-201>
91. Yurci A, Kalkan AO, Ozbakir O, Karaman A, Torun E, Kula M et al. Efficacy of different therapeutic regimens on hepatic osteodystrophy in chronic viral liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2011;23(12):1206-1212. <https://doi.org/10.1097/MEG.0b013e32834cd6f6>
92. Zhou X, Gu Y, Xiao H, Kang N, Xie Y, Zhang G et al. Combining Vγ9Vδ2 T cells with a lipophilic bisphosphonate efficiently kills activated hepatic stellate cells. *Front Immunol*. 2017;8:1381. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01381>

Стаття надійшла до редакції журналу 16 березня 2018 р.

Особливості кальцієво-фосфорного обміну і стану кісток у хворих на цироз печінки: діагностика та принципи диференційованого лікування (огляд літератури та опис клінічного випадку)

Н. В. Дробінська, О. О. Абрагамович, У. О. Абрагамович, М. Л. Фармага

Вступ. Порушення кальцієво-фосфорного обміну й стану кісткової тканини, що є основною причиною виникнення спонтанних переломів і обмеження рухової діяльності у хворих на цироз печінки, вимагає глибшого розуміння етіології та патогенезу, застосування лабораторно-інструментальних методів діагностики з урахуванням чинників ризику та призначення ефективного лікування, з метою поліпшити якість життя. Проведення додаткових досліджень дасть поштовх до пошуку нових методів лікування не тільки окремих нозологій, але й ко- і поліморбідних захворювань та сприятиме зменшенню ятрогенного впливу від застосування медичних засобів.

Мета. Здійснити огляд літератури, присвяченої особливостям кальцієво-фосфорного обміну й стану кісток у хворих на цироз печінки, методам діагностики та принципам диференційованого лікування, описати клінічний випадок.

Матеріали й методи. Використано контент-аналіз, метод системного й порівняльного аналізу, бібліосемантичний метод вивчення актуальних наукових досліджень особливостей кальцієво-фосфорного обміну та стану кісток у хворих на цироз печінки, методів діагностики та принципів диференційованого лікування, описано клінічний випадок.

Результати. Огляд літератури демонструє важливість і актуальність проблеми вивчення кальцієво-фосфорного обміну й стану кісткової тканини у хворих на цироз печінки. В описаному клінічному випадку у хворого на цироз печінки діагностовано остеопороз, підтверджений за допомогою ультразвукової денсито-

метрії та дослідження кальцієво-фосфорного обміну і стану кісткової тканини шляхом визначення в крові вмісту загального кальцію, йонізованого кальцію, фосфору, вітаміну D, паратгормону та маркерів кісткового метаболізму (β -crossLaps, P1NP, остеокальцину).

Висновки. Вивчення стану кальцієво-фосфорного обміну й стану кісткової тканини у хворих на цироз печінки вимагає застосування методів діагностики, які будуть безпечними та інформативними, використовуватимуться на будь-якій стадії захворювання, допоможуть у виборі лікувальної тактики.

Ключові слова: цироз печінки, остеопороз, остеопенія, печінкова остеодистрофія, денситометрія, P1NP, остеокальцин, β -crossLaps, кальцій, фосфор, вітамін D, паратироїдний гормон.

Peculiarities of Calcium-Phosphorus Metabolism and Bone State in Patients with Liver Cirrhosis: Diagnosis and Principles of Differential Treatment (Literature Review and Clinical Case Description)

N. Drobinska, O. Abrahamovych, U. Abrahamovych, M. Farmaha

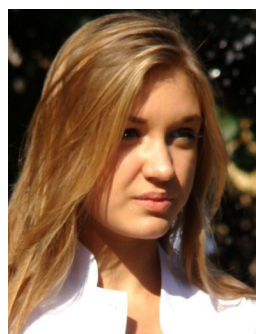
Introduction. The disorders of calcium-phosphorus metabolism and bone tissue state, which are the main cause of spontaneous fractures and motor activity disorders in patients with liver cirrhosis, they require deeper understanding of etiology and pathogenesis, the use of laboratory-instrumental methods of diagnosis, taking into account risk factors and prescribing of the effective treatment to improve the quality of life. Conducting the additional studies will give impetus to the search for new methods of treatment of not only individual nosologies, but also co-and polymorbid diseases and will help to reduce the effect of radiation from the use of medications. Aim. To make the literature review devoted to the peculiarities of calcium-phosphorus metabolism and the state of bones in patients with liver cirrhosis, methods of diagnostics and the principles of differentiated treatment, to describe the clinical case.

Materials and Methods. The content analysis, the method of system and comparative analysis, the bibliosemantic method of studying the actual scientific studies of the peculiarities of calcium-phosphorus metabolism and the state of bones in patients with liver cirrhosis, methods of diagnostics and the principles of differentiated treatment are described.

Results. The review of the literature shows the importance and urgency of the problem of studying calcium-phosphorus metabolism and the state of bone tissue in patients with cirrhosis of the liver. Mechanisms leading to pathological changes in bone tissue in such patients has been insufficiently studied. Nevertheless, there are number of common factors affecting bone metabolism: malformation of calcium and vitamin D, vitamin K deficiency, hormonal disregulation, cytokine release, insulin-like growth factor 1 (IGF-1) deficiency, etc. All efforts in the treatment are aimed at minimizing the loss of bone mass, preventing the fractures and kneading bone pain. First of all, it's important to persuade the patient to stop smoking and drink alcohol, exercise regularly, and maintain a balanced diet with high levels of calcium and vitamin D. In the described clinical case, the patient with cirrhosis of the liver is diagnosed with osteoporosis confirmed by ultrasound densitometry and examination of calcium-phosphorus metabolism and bone tissue state by measuring the content of total calcium, ionized calcium, phosphorus, vitamin D, parathyroid hormone and markers of bone metabolism (β - crossLaps, P1NP, osteocalcin).

Conclusions. The study of the state of calcium-phosphorus metabolism and the state of bone tissue in patients with liver cirrhosis requires the use of safe and informative diadynamic methods that will be used at any stage of the disease and will help in choosing the therapeutic tactics.

Keywords: liver cirrhosis, osteoporosis, osteopenia, hepatic osteodystrophy, densitometry, P1NP, osteocalcin, β -crossLaps, calcium, phosphorus, vitamin D, parathyroid hormone.



А. А. Кенс¹, А.-М. А. Кенс²

¹ Львівська клінічна лікарня залізничного транспорту

² Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Злоякісна нейрофіброма (нейрогенна саркома) грудної залози (опис клінічного випадку)

Вступ. Пухлини периферійної нервової системи (нейрофіброматоз першого типу) описав наприкінці XIX ст. німецький патолог Фрідріх Даніель фон Реклінгаузен. Найпоширенішими проявами захворювання вважають плями «кави з молоком», ластовиння, множинні підшкірні нейрофіброми, серед органних уражень – гліому зорового нерва [2, 3, 6]. Імовірність злоякісного переродження нейрофібром, як стверджують дослідники [4, 5], коливається від 15,0 до 30,0 %. У сучасній літературі багато інформації присвячено шкірним і підшкірним проявам хвороби, значно менше – органним ураженням [2, 4, 5]. У доступній нам літературі ми не натрапляли на описи плексиформної нейрофіброми з локалізацією у молочній залозі.

Мета дослідження. Описати клінічний випадок злоякісної нейрофіброми (нейрогенної саркоми) молочної залози.

Матеріали й методи дослідження. Описаний клінічний випадок злоякісної нейрофіброми (нейрогенної саркоми) молочної залози з проведенням інтерпретації результатів обстежень та лікування.

Результати дослідження та їх обговорення. Клінічний перебіг плексиформної нейрофіброми з локалізацією у молочній залозі, результати візуалізаційних методів діагностики (ультрасонографія, мамографія) та морфологічного (цитологічного та гістологічного) дослідження біоптатів дали підстави запідозрити наявність у хворой цілого спектра можливих захворювань (малігнізована фіброаденома, міофібробластома, нодулярний фасціт). Гістологічне дослідження повністю видаленої пухлини дало змогу поставити правильний діагноз і обрати правильну лікувальну тактику.

26 липня 2016 р. під час планового мамологічного обстеження у жінки 53 років виявлено пухлину лівої молочної залози, округлої форми, в капсулі, до 4,0 см у діаметрі (рис. 1).

Під ультразвуковою візуалізацією проведено аспіраційну біопсію пухлини. Цитологічне дослідження біоптату показало наявність фіброаденоми з імовірним

переродженням у рак. Пацієнтці запропоновано ексцизійну біопсію в обсязі секторальної резекції лівої молочної залози для гістологічного дослідження – хвора відмовилась і тривалий час не зверталася до лікаря.



Рис. 1. УЗД пухлини, діагностованої під час першого обстеження.

10 липня 2017 хвора звернулася за допомогою повторно й погодилася на оперативне лікування пухлини. На час другого обстеження пухлина багатовузлової будови охоплювала майже всю молочну залозу (рис. 2–4).

Із огляду на інтенсивний ріст пухлини, сумнівну операбельність і підозру на злоякісне переродження, згідно з результатами цитологічного дослідження, хворій виконано трепанобіопсію з гістологічним дослідженням біоптату. Гістологічний висновок: пухлина представлена веретеноподібними клітинами з еозинофільною цитоплазмою і овідними ядрами без вираженого поліморфізму та мітотичної активності, що формують пучкові структури в колагені-

зованій стромі. В одному з біоптатів пухлина відмежована від тканини грудної залози (без ознак інфільтративного росту). Морфологічна будова найбільше відповідає міофібробластомі грудної залози. Подібна морфологічна будова можлива за наявності нодулярного фасціїту.



Рис. 2. Клінічні ознаки.

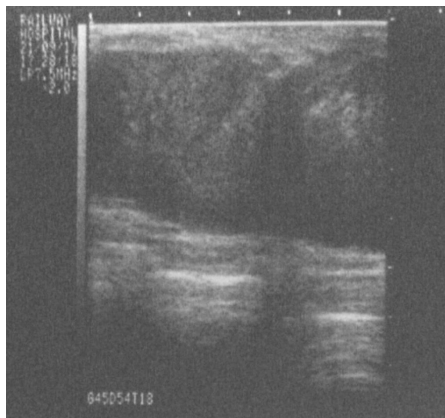


Рис. 3. УЗД.

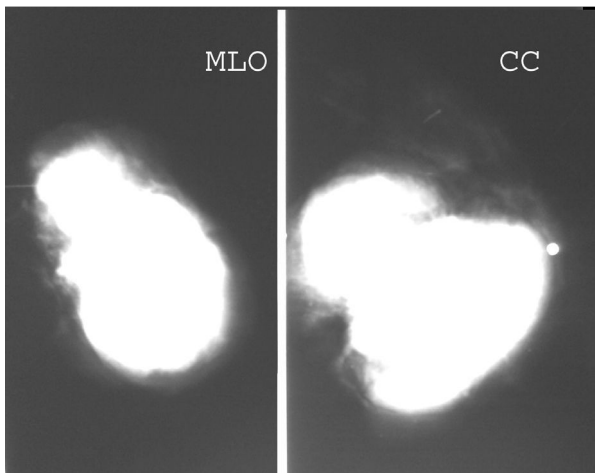


Рис. 4. Мамографія лівої молочної залози в двох проекціях.

Оскільки пухлина уразила майже всю молочну залозу, адекватним обсягом оперативного лікування обрано просту мастектомію, яку виконано під загальним знечуленням 03 серпня 2017 р. Макроскопічне дослідження препарату виявило низку пухлин різного розміру, відмежованих від залозистої тканини вираженою капсулою, та значний поліморфізм пухлин на розрізі (рис. 5, 6).

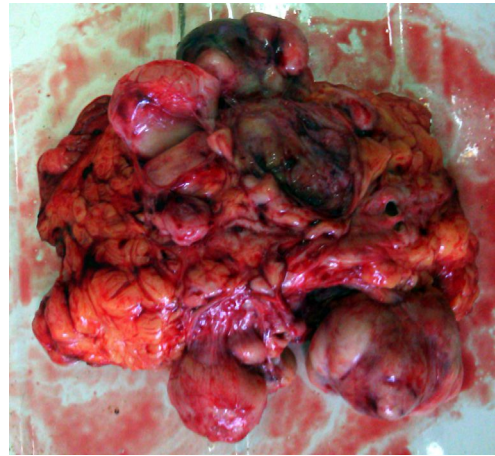


Рис. 5. Макроскопічний вигляд пухлини.

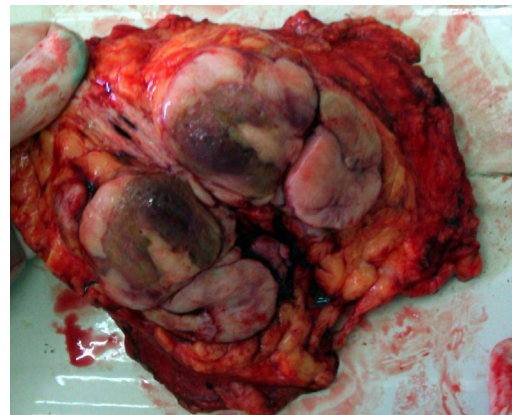


Рис. 6. Пухлина на розрізі: виражений поліморфізм.

Гістологічне дослідження видаленої пухлини: грудна залоза майже повністю замінена чітко обмеженим горбкуватим вузлом – інкапсульована доброякісна пухлина оболонкою нервових волокон – нейрофіброма, з множинними концентричними структурами за типом тактильних тілець, міксоматозом, гіалінозом.

Із огляду на певну розбіжність у трактуванні результатів гістологічного дослідження трепанобіоптату та операційного матеріалу, препарати переглянуто в іншій установі. Діагноз нейрофіброми підтверджено, проте наголошено на значній мітотичній активності в деяких ділянках пухлини, що дає підстави розцінювати її як злоякісну пухлину з піхов периферійних нервів, імовірно – на ґрунті нейрофіброми.

Післяопераційний перебіг без особливостей, рана загоїлася первинним натягом, хвору виписано під амбулаторне спостереження. Оскільки хворий видалено уражений орган у його анатомічних межах, вогнища мітотичної активності розташовувались у межах «капсули» пухлини, жодних лікувальних чи ад'ювантних заходів пацієнтці не запропоновано.

Висновки. Злоякісна нейрофіброма молочної залози є захворюванням, діагностика якого утруднена. Виражений макроскопічний поліморфізм пухлини під час гістологічного дослідження може пояснити розбіжності в оцінці пухлини за результатами дослідження біоптатів.

Список літератури

1. Abernathy CR, Rasmussen SA, Stalker HJ, Zori R, Driscoll DJ, Williams CA et al. NF1 mutation analysis using a combined heteroduplex/SSCP approach. Hum Mutat. 1997;9:548-554. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-1004\(1997\)9:6<548::AID-HUMU8>3.0.CO;2-Y](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-1004(1997)9:6<548::AID-HUMU8>3.0.CO;2-Y)
2. Boyd KP, Korf BR, Theos Neurofibromatosis type 1. J Am Acad Dermatol. 2009;61(1):1-14. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2008.12.051>
3. Klesse L, editor. Current Therapies for Neurofibromatosis Type Denver: Mountain States Genetic Foundation, 2010.
4. Evans, Rosalie E. Ferner, Susan M. Huson, D. Gareth R. Neurofibromatosis in clinical practice. London: Springer, P. 1.
5. Kluwe L, Tatgiba M, Fünsterer C, Mautner V-F. NF1 mutations and clinical spectrum in patients with spinal neurofibro J Med Genet. 2003;40:368-371. <https://doi.org/10.1136/jmg.40.5.368>
6. Viskochil D, editor. Neurofibromatosis 1: Current Issues in Diagnosis, Therapy, and Patient Management. Denver: Mountain States Genetic Foundation, 2010.

Стаття надійшла до редакції журналу 23 листопада 2017 р.

Злоякісна нейрофіброма (нейрогенна саркома) молочної залози (опис клінічного випадку)

А. А. Кенс, А.-М. А. Кенс

Вступ. Імовірність злоякісного переродження нейрофіброми, як стверджують дослідники, коливається від 15,0 до 30,0 %. Відсутність у літературі описів злоякісної нейрофіброми (нейрогенної саркоми) молочної залози робить спостереження актуальним для фахівців.

Мета. Описати клінічний випадок злоякісної нейрофіброми (нейрогенної саркоми) молочної залози.

Матеріали і методи. Описаний клінічний випадок злоякісної нейрофіброми (нейрогенної саркоми) молочної залози з проведенням інтерпретації результатів обстежень та лікування.

Результати. Клінічний перебіг плексиформної нейрофіброми з локалізацією у молочній залозі, результати візуалізаційних методів діагностики (ультрасонографія, мамографія) та морфологічного (цитологічного та гістологічного) дослідження біоптатів дали підстави запідозрити наявність у хворої цілого спектра можливих захворювань (малігнізована фіброаденома, міофібробластома, нодулярний фасциїт). Гістологічне дослідження повністю видаленої пухлини дало змогу поставити правильний діагноз і обрати правильну лікувальну тактику.

Висновки. Злоякісна нейрофіброма молочної залози є захворюванням, діагностика якого утруднена. Виражений макроскопічний поліморфізм пухлини під час гістологічного дослідження може пояснити розбіжності в оцінці пухлини за результатами дослідження біоптатів.

Ключові слова: нейрофіброма, молочна залоза, гістологічне дослідження, мамографія.

Malignant Neurofibroma (Neurogenic Sarcoma) of the Mammary Gland (Clinical Case Description)

A. Kens, A.-M. Kens

Background. In the modern literature, much information is devoted to skin and subcutaneous manifestations of neurofibromatosis, much less – to organs' failure. In the literature available to us, we did not come across the descriptions of plexiform neurofibroma (neurogenic sarcoma) with localization in the mammary gland. The absence in available for authors literature description of malignant neurofibroma of such localization makes this observation quite interesting for professionals.

Aim. To describe the clinical case of malignant neurofibroma (neurogenic sarcoma) of the mammary gland in the patient.

Materials and Methods. The clinical case of malignant neurofibromy (neurogenic sarcoma) of the mammary gland is described with the interpretation of the results of examinations and proposed treatment.

Results. The clinical examination of the disease, the data of the visualization methods of diagnosis (ultrasonography, mammography) and the morphological (cytological and histological) study of biopsy samples gave grounds to suspect the patient's presence of a wide range of possible diseases: malignant fibroadenoma, myofibroblastoma, nodular fasciitis. The histological examination of the completely removed tumor has made it possible to set the right diagnose and correct the medical tactics. Postoperative period was without any complications, the wound was healed by the primary tension, the patient was discharged under the outpatient observation. Since the patient had the affected organ removed in its anatomical limits, the centers of mitotic activity were located within the "capsule" of the tumor, no therapeutic or adjuvant measures were proposed to the patient.

Conclusions. Malignant neurofibroma of the mammary gland is a disease whose diagnosis is difficult. Only a histological examination of the completely removed tumor made it possible to establish the correct diagnosis, and pronounced macroscopic polymorphism became an explanation for such a discrepancy in the evaluation of the tumor according to the data of the study of biopsy.

Keywords: neurofibroma, mammary gland, histological examination, mammography.

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 півжирним 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;

2.2. Усі позначення мір, одиниці фізичних величин подавати за Міжнародною системою одиниць (СИ), терміни – за Міжнародною анатомічною та гістологічною номенклатурами, назви хвороб – за МКХ Х перегляду, назви фармакологічних лікарських засобів (ЛЗ) – з малої літери за діючою речовиною відповідно до Державної Фармакопеї (ХХІ);

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

2.4. Якщо є клінічні роботи, вказати, чи відповідала 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 Суг, 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 та 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 роботи (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. Усі ілюстративні матеріали (фотографії, малюнки, креслення, діаграми, графіки тощо) позначаються як «рис.», уміщуються в тексті після посилання на них та нумеруються за порядком їхнього згадування у статті. Фотографії пацієнтів уміщуються з їхньої письмової згоди. Хімічні та математичні формули вдруковувати або вписувати. Структурні формули оформляти як рисунки. Підписи мають бути набрані окремо від рисунка, вміщені безпосередньо під ним і починатися 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 з номером таблиці чи рисунка.

3. Список використаної літератури за алфавітом – спочатку літературні джерела кирилицею, з дослівним їх перекладом на англійську мову (перекладену назву 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, в 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, з вказанням актуальності (вступу), мети, матеріалу й 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 російською чи 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;

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. Адреси, номери телефонів, e-mail всіх авторів, а також вказувати, 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 тексту статті (формат A4 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 файла 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. Відомості про автора(-ів) на окремому аркуші (й у файлі після статті на магнітному носії, який потрібно продублювати в каталозі СОРУ): 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 інкогніто 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 робіт заборонено.

5. Публікації матеріалів у журналі платні: одна сторінка у форматі A4 (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 Улянї 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.
 - 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 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 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. 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. 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.

Дігідрокверцетин – природне розв'язання проблем зі здоров'ям

Дігідрокверцетин (Таксифолін) – препарат із модрина сибірської, що належить до антиоксидантів натурального походження групи флавоноїдів. Дігідрокверцетин – не лише сильний природний антиоксидант, а й володіє широким спектром профілактичної і лікувальної дії.

Як діє дигідрокверцетин?

Дігідрокверцетин знижує в'язкість крові, суттєво поліпшує капілярний кровоплин і нормалізує проникність стінок капілярів у разі захворювання. Тим самим він сприяє нормалізації кровопостачання тканин, завдяки чому вони повертаються до нормального робочого стану.

Дігідрокверцетин гальмує пероксидне окиснення ліпідів мембран клітин, нейтралізує шкідливу дію вільних радикалів – це і є його основна дія – антиоксидантна та дезінтоксикаційна. Дігідрокверцетин знешкоджує шкідливі продукти обміну речовин, очищаючи організм від різноманітних шкідливих чинників. Ще одна основна дія дігідрокверцетину полягає у нормалізації проникності капілярів та зниженні в'язкості крові. Як наслідок нормалізується кровообіг, обмін речовин (метаболізм) і кров'яний тиск.

Дігідрокверцетин ефективно запобігає руйнуванню мембран клітин, що разом із нормалізацією кровообігу стабілізує роботу клітин, створюючи умови для нормальної роботи органів і систем.

Застосування для профілактики захворювання та зміцнення здоров'я

Завдяки високій біологічній активності, дігідрокверцетин активно захищає клітини, внаслідок чого значно сповільнюється старіння організму. Засіб не тільки запобігає виникненню різних хвороб, але й лікує та сприяє зміцненню здоров'я. Дігідрокверцетин усуває синдром хронічної втоми і вторинний імунodefіцит, алергійні стани, зміцнює імунітет і надає людині життєвих сил та здоров'я. Застосування дігідрокверцетину разом з іншими лікарськими засобами знижує їх негативний вплив на організм.

Безпечність і побічна дія

Дігідрокверцетин – абсолютно безпечний засіб. Окрім поодиноких випадків індивідуального несприйняття, побічної дії не спостерігали.

Висновки

Перевага дігідрокверцетину над іншими лікарськими засобами полягає у його природному походженні, що робить його вживання безпечним і ефективним. На відміну від інших засобів, дія яких спрямована на лікування окремої хвороби, окремого органа або системи організму, дігідрокверцетин має широкий спектр лікувальної дії завдяки здатності позитивно впливати на судини й тканини різних органів і систем. Це особливо важливо за неухвальної «букету» захворювань, що характеризуються ураженням судин і капілярів, а отже, й порушенням циркуляції крові, обміну речовин, застійними процесами в організмі зі складним перебігом. Дігідрокверцетин також посилює ефект дії інших лікарських засобів, мінімізує їх побічний ефект. Завдяки унікальним властивостям дігідрокверцетин запобігає наростанню важкості багатьох хвороб і сприяє зміцненню здоров'я.

