

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

ЛЬВІВСЬКИЙ КЛІНІЧНИЙ ВІСНИК

Український спеціалізований науково-практичний журнал

№ 2(26)–3(27) 2019

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.

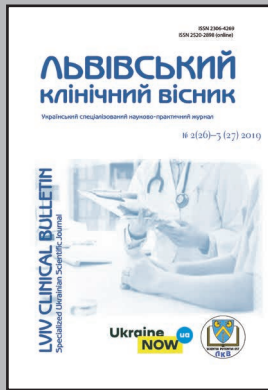
Журнал зареєстровано в наукометричних системах:
Google Scholar, CrossRef, DOAJ (Directory of Open Access Journals),
Index Copernicus, UlrichsWeb Global Serials
Directory, Polska Bibliografia Naukowa (PBN)

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

Матеріали публікуються в УРЖ «Джерело»



Львів 2019



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

Рекомендовано Вченою радою Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького
Протокол №9-ВР від 23.09.2019

Засновники:

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Видавництво «Кирилиця»

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

Видане
Державною реєстраційною службою України

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

Підписано до друку 28.03.2019 р.
Формат 60x84/8. Друк офсетний.
Ум. друк. арк. 8,7.
Наклад 1000 прим. Зам. №1-2.

ЛКВ:

<http://lkv.biz>

e-mail: lkvisnyk@gmail.com

ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ імені ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО

Товариство з обмеженою відповідальністю «Видавництво «Кирилиця»

ЛЬВІВСЬКИЙ КЛІНІЧНИЙ ВІСНИК

Український спеціалізований науково-практичний журнал
№ 2(26)–3(27) 2019

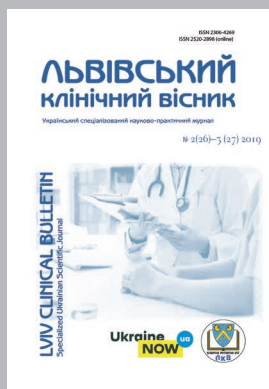
Редакційна колегія:

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

Редакційна рада:

проф. Вакалюк І. П. (Івано-Франківськ, Україна)	проф. Кравчун П. Г. (Харків, Україна)
проф. Волошина О. Б. (Одеса, Україна)	доц. Леб Б. (Відень, Австрія)
проф. Ганич Т. М. (Ужгород, Україна)	проф. Максимович В. (Вінніпег, Канада)
акад. АНВОУ, проф. Гнатейко О. З. (Львів, Україна)	проф. Надрага О. Б. (Львів, Україна)
проф. Дутка Р. Я. (Львів, Україна)	акад. АНВОУ, проф. Новак В. Л. (Львів, Україна)
проф. Ельшлегель Ф. (Берлін, Німеччина)	проф. Присяжнюк В. П. (Чернівці, Україна)
проф. Зінчук О. М. (Львів, Україна)	д-р Саутнер Ю. (Відень, Австрія)
акад. АМНУ, проф. Коркушко О. В. (Київ, Україна)	проф. Федоров Ю. В. (Львів, Україна)
проф. Корсантія Б. (Тбілісі, Грузія)	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 №9-SC since 23.09.2019

Founded by:

Danylo Halytsky
Lviv National Medical University
Publishing House "Kyrylytsya"

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

Publisher:

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

Signed for publishing 28.03.2019. Format
60x84/8. Circulation: 1000 items. Order N 1-2.

LCB:

<http://lkv.biz>

e-mail: lvisnyk@gmail.com

Danylo Halytsky Lviv National Medical University

Limited Liability Company "Publishing House "Kyrylytsya"

LIV CLINICAL BULLETIN

Specialized Ukrainian Scientific Journal

№ 2(26)–3(27) 2019

Editorial Board:

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

Editorial Council:

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

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	Вакалюк І. П., Нестерак Р. В., Совтус В. І. Курація хворих на гострий коронарний синдром у Прикарпатському регіоні та ефективність їхньої кардіореабілітації після реваскуляризації міокарда
16	Кебкало А. Б., Ткачук О. В., Рейгі А. О. Особливості клінічних показників, перебігу та ускладнень гострого панкреатиту у хворих із коморбідним ожирінням
24	Фаюра О. П., Старикович М. О., Абрагамович О. О., Абрагамович М. О., Стойка Р. С., Кіт Ю. Я. Спектр ізоформ кортактину в сечі хворих на цироз печінки та їх діагностична цінність як потенційного молекулярного маркера його тяжкості
30	Мартовицький Д. В., Шелест О. М., Кравчун П. Г. Вміст маркерів ангіогенезу інсуліноподібного фактора росту-1 та ендостатину у хворих на гострий інфаркт міокарда за наявності або відсутності коморбідного ожиріння
36	Саралідзе Н., Шарашенідзе Н., Тушішвілі М., Кеванішвілі З. Щоденне використання періаурального музичного слухового пристрою суттєво не впливає на слухові порогови
ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ	
40	Шевчук Г. А., Гур'єв С. О., Сацик С. П. Аналіз застосування концепції Індексу безпеки лікарень як фактора оцінки ризиків і компонента кризового менеджменту
ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ, ОПИС КЛІНІЧНИХ ВИПАДКІВ	
47	Білоус З. О., Абрагамович О. О., Мазур Н. А., Рябоконт С. А., Іленьків Н. В., Бевза Н. О. Гострий коронарний синдром у хворих на цукровий діабет 2-го типу (огляд літератури; опис клінічного випадку)
63	ВИМОГИ ДО СТАТЕЙ

CONTENTS

7	EDITOR-IN-CHIEF'S PAGE
	ORIGINAL RESEARCH
8	Vakaliuk I., Nesterak R., Sovtus V. The Basic Principles of Follow-up Patients with Acute Coronary Syndrome in the Precarpathian Region and the Effectiveness of Cardiorehabilitation of These Patients After Myocardial Revascularization
16	Kebkalo A., Tkachuk O., Reiti A. Peculiarities of Clinical Indices, Duration and Complication of Acute Pancreatitis in Patients with Comorbid Obesity
24	Fayura O., Starikovych M., Abrahamovych O., Abrahamovych M., Stoyka R., Kit Yu. Spectrum of Cortactin Isoforms in the Urine of Patients with Liver Cirrhosis and Their Diagnostic Value as a Potential Molecular Marker of its Severity
30	Martovytskyi D., Shelest O., Kravchun P. Content of Angiogenesis Markers of Insulin-Like Growth Factor-1 and Endostatin in Patients with Acute Myocardial Infarction in the Presence or Absence of Comorbid Obesity
36	Saralidze N., Sharashenidze N., Tushishvili M., Kevanishvili Z. Periaural Music Player Daily Use Does Not Significantly Influence the Hearing Thresholds
	VIEW ON THE PROBLEM
40	Shevchuk H., Huryev S., Satsyk S. The Analysis of Using the Concept of the Hospital Safety Index as the Assessment Risk Factor and the Component of Crisis Management
	LITERATURE REVIEW, CLINICAL CASES DESCRIPTION
47	Bilous Z., Abrahamovych O., Mazur N., Ryabokon S., Ilenkiv N., Bevza N. Acute Coronary Syndrome in Patients with 2 Type Diabetes Mellitus (Review of Literature; Description of the Clinical Case)
63	REQUIREMENTS FOR THE ARTICLES

СТОРІНКА ГОЛОВНОГО РЕДАКТОРА

Вельмишановні колеги!



У 26–27-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 розділі «Оригінальні дослідження» опубліковано статтю І. П. Вакалюка та співавторів «Курація хворих на гострий коронарний синдром у Прикарпатському регіоні та ефективність їхньої кардіореабілітації після ревазуляризації міокарда». Автори показали, що впровадження сучасних методів відновлення в'язового кровоплину дає змогу суттєво вплинути на виникнення і перебіг хвороби. Спостерігається збільшення кількості проведених черезшкірних в'язових втручань у хворих на гострий коронарний синдром, ефективність курації яких опосередковується низкою клінічних і психологічних характеристик, а саме – типом кровопостачання, обраним методом відновлення в'язового кровоплину, ургентністю виконання, змінами внутрішньосерцевої гемодинаміки та психо-емоційним станом пацієнта. Вони доводять, що ефективна кардіореабілітація

забезпечує корекцію клінічного перебігу хвороби, зменшення ознак депресії і тривоги, поліпшення якості життя пацієнтів, а також доцільність поєднання традиційного лікування із суєстивною курацією і навчанням за авторською програмою.

А. Б. Кебкало зі співавторами опублікували статтю «Особливості клінічних показників, перебігу та ускладнень гострого панкреатиту у хворих із коморбідним ожирінням», у якій стверджують, що наявність ожиріння у пацієнтів передбачає високий ризик виникнення тяжкого перебігу гострого панкреатиту, який зростає зі збільшенням індексу маси тіла. Крім цього, у пацієнтів із ожирінням вищі показники ліжко-дня в стаціонарі, що збільшує загальну суму витрат на лікування і спонукає розробити економічно вигідний алгоритм. Високий показник смертності серед пацієнтів із ожирінням вимагає удосконалення алгоритму лікування.

О. П. Фаюра зі співавторами дослідили спектр ізоформ кортактину у сечі хворих на цироз печінки (ЦП) та їх діагностичну цінність як потенційного молекулярного маркера його тяжкості й довели, що дослідження вмісту білків у сечі за допомогою вестерн-блот аналізу з використанням комерційних антитіл до людського кортактину дає змогу ідентифікувати різні молекулярні форми пептидів, які відрізняються у хворих на ЦП різної етіології та у здорових людей. Лише в сечі хворих (клас С за критеріями Ч. Г. Чайлд – Р. Н. П'ю) дослідної групи ідентифікований білок із молекулярною масою 52,0 кДа, білок із молекулярною масою 24,0 кДа достовірно частіше виявляли в дослідній групі, ніж у контрольній ($p = 0,0039$). Збільшення частоти виявлення протеїнів із молекулярною масою 24,0 кДа і поява протеїнів із молекулярною масою 52,0 кДа в сечі можуть бути асоційовані з виникненням декомпенсованої стадії ЦП. Проте оцінка їх діагностичної цінності потребує подальших досліджень.

У цьому ж розділі опубліковано статтю Д. В. Мартовицького та співавторів «Вміст маркерів ангіогенезу інсуліноподібного фактора росту-1 та ендостатину у хворих на гострий інфаркт міокарда (ГІМ) за наявності або відсутності коморбідного ожиріння». Автори стверджують, що у хворих на ГІМ посилюється активність обох маркерів ангіогенезу: інсуліноподібного фактора росту-1 (ІПФР-1) і ендостатину порівняно з здоровими особами контрольної групи. Наявність коморбідного ожиріння супроводжується значним збільшенням вмісту маркерів ангіогенезу за рахунок ІПФР-1. Висока активність ІПФР-1 супроводжується збільшенням вмісту проатерогенних ліпідів разом зі зменшенням обсягів і товщини стінки лівого шлуночка у хворих на ГІМ з ожирінням. Дослідники спостерігали негативну кореляцію між вмістом ІПФР-1 і ехокардіографічними показниками, а також позитивну кореляцію між вмістом ендостатину та ехокардіографічними показниками.

Н. Саралідзе та співавтори в англійській статті «Щоденне використання періаурального музичного слухового пристрою (ПМСП) суттєво не впливає на слухові порогові» доводять, що у спектрі мовлення слухові порогові користувачів ПМСП та осіб, які їх не використовують, були в межах норми та статистично не відрізнялись. Підвищений поріг слуху у користувачів ПМСП виявлено на частоті 8,0 і 12,0 кГц, проте він був радше індивідуальним. Жінки більш чутливі до впливу високих частот звуку, ніж чоловіки.

У розділі «Погляд на проблему» опубліковано статтю Г. А. Шевчук і співавторів «Аналіз застосування концепції Індексу безпеки лікарень як фактора оцінки ризиків і компонента кризового менеджменту», у якій автори доводять, що забезпечення безпеки лікарень слід розглядати як елемент реалізації ризикорієнтованих принципів зменшення тягара та обсягу медико-санітарних наслідків надзвичайних ситуацій. Автори вважають за доцільне розглядати застосування концепції і принципів методології визначення Індексу безпеки лікарень як компонента кризового менеджменту й механізму управління ризиками.

У розділі «Огляд літератури, опис клінічних випадків» З. О. Білоус зі співавторами опублікували статтю «Гострий коронарний синдром у хворих на цукровий діабет 2-го типу (огляд літератури; опис клінічного випадку)», у якій визначили особливості зв'язків між окремими патогенетичними механізмами прискореного атерогенезу у хворих на цукровий діабет, що розширює можливості терапевтичного впливу на ці процеси, а також з'ясували, що сьогодні недостатньою мірою вивчено роль інсулінорезистентності, ендотеліальної дисфункції, порушень у системі металопротеїназ і цитокінів, імунозапальних маркерів жирової тканини в дестабілізації атеросклерозного процесу, взаємозв'язки цих чинників із ліпідними порушеннями, вплив інсулінорезистентності на систему позаклітинного матриксу, а також вплив кожного окремого патогенетичного маркера на клінічний перебіг і виникнення ускладнень.

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

Запрошуємо всіх бажаючих до участі в нашому проекті. 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 26th–27th issue of "Lviv Clinical Bulletin", we continue to implement our plan, which involves facilitating the ability of clinicians of different specialties to share 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", there is the article of I. Vakaliuk et al. "The basic principles of follow-up patients with acute coronary syndrome in the Precarpathian region and the effectiveness of cardiorehabilitation of these patients after myocardial revascularization". The authors have shown that the introduction of modern methods of restoration of coronary blood flow can significantly influence the emergence and course of the disease, and there is an increase in the number of transcatheter coronary artery interventions in patients with acute coronary syndrome, the effectiveness of which is mediated by a number of clinical and psychologic features, the chosen method of restoration of coronary flow, the urgency of execution, changes in intracardiac hemodynamics and psycho-emotional state of a patient. They argued that effective cardio-rehabilitation provides the correction of the clinical course of the disease, reduction of signs of depression, anxiety and improvement of patients' quality of life, as well as the feasibility of combining the traditional treatment with suggestive curative and the authorized training.

A. Kebkalo et al. published the article "Peculiarities of clinical indices, duration and complication of acute pancreatitis in patients with comorbid obesity", which stated that the presence of obesity in patients implies a high risk of severe course of acute pancreatitis that raises with the body mass index increase. In addition, patients with obesity have higher rates of bed-day in a hospital, which increases the total cost of treatment and prompts the development of a cost-effective algorithm. A high mortality rate in obese patients requires a refinement of the treatment algorithm.

O. Fayura et al. investigated the spectrum of cortactin isoforms in the urine of patients with liver cirrhosis (LC) and their diagnostic value as a potential molecular marker of its severity and proved that the study of protein content in urine by Western blot analysis using commercial antibodies to human cortactin allows the identification of various molecular forms of peptides that differ in patients with LC of different etiology and in healthy people. Only in the urine of patients (class C according to the criteria of C. G. Child – R. N. Pugh) the proteins with molecular weights of 52.0 kDa, 24.0 kD were significantly more frequently detected in the experimental group, than in the control ($p = 0.0039$). Increasing the frequency of detection of proteins with molecular weight of 24.0 kDa and the appearance of proteins with molecular weight of 52.0 kDa in the urine may be associated with the occurrence of decompensated stage of the LC. However, further evaluation to define their diagnostic value is needed.

In the same section, the article of D. Martovytskyi et al. "Content of angiogenesis markers of insulin-like growth factor-1 and endostatin in patients with acute myocardial infarction in the presence or absence of comorbid obesity". The authors argued that the activity of both angiogenesis markers: insulin-like growth factor-1 (ILGF-1) and endostatin is increased in the patients with acute myocardial infarction (AMI) compared with healthy controls. The presence of comorbid obesity is accompanied by the significant increase in the content of angiogenesis markers at the expense of ILGF-1. High activity of ILGF-1 is accompanied by the increase in the content of proatherogenic lipids together with the decrease in the volume and thickness of the left ventricular wall in patients with obesity. Researchers observed a negative correlation between the ILGF-1 content and echocardiography, as well as a positive correlation between the endostatin content and echocardiography parameters.

N. Saralidze et al. in the English article "Periaural music player (PMP) daily use does not significantly influence the hearing thresholds" prove that the hearing thresholds of PMP users and those who do not use them in the speech spectrum were within the normal ranges and statistically did not differ. Increased hearing threshold for PMP users was detected at 8.0 and 12.0 kHz, being rather individual. Women are more sensitive to high sound frequencies than men.

In the section "View on the problem" the article of H. Shevchuk et al. "The analysis of using the concept of the Hospital Safety Index as the assessment risk factor and the component of crisis management", in which the authors argued that ensuring the safety of hospitals should be considered as an element of implementation of risk-oriented principles of the reduction of the burden and amount of the medical-sanitary consequences of the emergencies. The authors consider it is appropriate to use the concept and principles of the methodology for determining the Hospital Security Index as a component of crisis management and risk management mechanism.

In the section "Literature review, clinical cases description" Z. Bilous et al. published the article "Acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes mellitus (review of literature; description of the clinical case)", which identified the peculiarities of relationships between the separate pathogenetic mechanisms of accelerated atherogenesis in patients with diabetes, which will increase the possibility of therapeutic impact on these processes, and also found that the role of insulin resistance, endothelial dysfunction, disorders in the systems of metalloproteinases and cytokines, immunoinflammatory markers of adipose tissue in destabilization of the atherosclerosis process, the relationship of these factors with lipid disorders, the effect of insulin resistance on the extracellular matrix system, as well as the impact of each individual pathogenetic marker are insufficiently studied today.

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

We invite everyone to participate in our project. 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**



**І. П. Вакалюк, Р. В. Нестерак,
В. І. Совтус**

Івано-Франківський національний
медичний університет

Курація хворих на гострий коронарний синдром у Прикарпатському регіоні та ефективність їхньої кардіореабілітації після реваскуляризації міокарда

Вступ. Серед хвороб системи кровообігу ішемічна хвороба серця (ІХС) є основною причиною смертності. За поширеністю цієї хвороби Україна значно випереджає інші країни Європи [5, 6]. Епідеміологічні дослідження свідчать про збільшення поширеності ІХС серед чоловіків уже з 30–39 років із подальшим зростанням кількості випадків із віком: у 40–49 років страждає кожний дванадцятий, у 50–59 – кожний п'ятий, у 60–69 – кожний третій [4].

Застосування методу черезшкірного коронарного втручання (ЧКВ) значною мірою зменшує кількість аортокоронарних шунтувань [12, 14]. Проте й аортокоронарне шунтування зумовлює більшу кількість періопераційних ускладнень, і проведення стентування спричиняє у віддаленому періоді більшу кількість рестенозів, повторних інфарктів міокарда, тяжкі дистальні дифузні ураження вінцевих артерій [15]. Із огляду на це, необхідною складовою комплексної допомоги пацієнтам є кардіореабілітація.

Кардіореабілітація спрямована не тільки на оптимізацію психічного, фізичного, соціального стану пацієнтів із серцево-судинними хворобами. Вона включає також комплекс заходів, які уповільнюють наростання тяжкості хвороби і навіть зменшення атеросклерозу, що дає змогу знизити показники захворюваності та смертності [1, 7].

Психологічна реабілітація хворого передбачає формування адекватного ставлення до хвороби, зняття емоційної напруги, стресу, навчання засобів психічної саморегуляції. Своєчасне виявлення психопатологічних реакцій у пацієнтів і їх профілактика значною мірою впливають на ефективність лікування та реабілітації. Негативний психологічний стан хворих не тільки знижує якість життя, але й є предиктором виникнення ускладнень, збільшує імовірність повторної реваскуляризації міокарда та смерті [8, 17].

Для підвищення якості реабілітації кардіологічних хворих може бути застосована сугестивна курація, мета якої – досягти стану комфортної релаксації вербальними та невербальними лікувальними сугестіями.

Дослідження ефективності релаксаційних методів лікування ІХС показали, що релаксаційна курація супроводжується зниженням частоти серцевих скорочень (ЧСС), частоти нападів стенокардії, зменшенням випадків аритмії та ішемії під час навантажувальних тестів [13].

Сьогодні для підвищення ефективності лікування хворих на ІХС важливого значення надають корекції внутрішнього стану через інтерактивне навчання. Поняття «внутрішній стан здоров'я» запропонували В. М. Смирнов і Т. Н. Резнікова, трактуючи його як особливе ставлення людини до свого здоров'я, що виражається в усвідомленні його цінності й намаганні вдосконалити [11]. О. С. Лісова вважає стан здоров'я суб'єктивним відображенням психосоматичного потенціалу особистості, яке реалізується через сенсорну, емоційну, когнітивну, ціннісно-мотиваційну та поведінкову компоненти [9].

Психологічна адаптація суттєво впливає на відновне лікування і реабілітацію кардіологічних хворих. При цьому одним із ключових моментів є внутрішній стан здоров'я, який формується на підставі самооцінки фізичних і психологічних можливостей організму [3].

Відсутність комплексної реабілітації, з одного боку, призводить до повторних кардіальних подій, а з іншого – є економічною проблемою, оскільки збільшуються витрати на лікування, догляд за хворими, погіршується прогноз, нівелюються досягнуті на попередньому етапі позитивні результати лікування ІХС, у тому числі й із використанням високотехнологічних методик [10, 16].

Мета дослідження. Охарактеризувати основні засади курації хворих на гострий коронарний синдром у Прикарпатському регіоні та оцінити ефективність їхньої кардіореабілітації після реваскуляризації міокарда.

Матеріали й методи дослідження. На *першому етапі* проаналізовано особливості перебігу та лікування гострого коронарного синдрому (ГКС) у період 2014–2018 рр. у Івано-Франківській області за інформацією локального реєстру.

На *другому етапі* обстежено 210 хворих (62 жінки, 148 чоловіків, вік 40–82 роки) на ІХС з різними клінічними варіантами та застосованими методами лікування. Хворих на стабільну ішемічну хворобу серця (СІХС), яким проведено ЧКВ, поділили на групи залежно від методів відновного лікування та реабілітації. Хворим першої групи застосовано традиційне лікування. Другій групі пацієнтів проводили сугестивну курацію. У третій групі поряд із традиційним лікуванням застосовано реабілітацію з оптимізацією внутрішнього стану у вигляді «Програми психологічної реабілітації кардіологічних хворих шляхом оптимізації внутрішньої картини здоров'я» [2].

Традиційне лікування включало медичну складову з немедикаментозними та медикаментозними впливами, а також фізичну складову, яка полягала у використанні залежно від функціональних можливостей хворого дихальної та лікувальної гімнастики, дозованої ходьби за відповідними програмами.

Для підвищення якості реабілітації хворих застосовано сугестивну курацію – метод вербальних сугестій із музичним супроводом. За допомогою цього методу досягається релаксація, а музичний супровід створює певний емоційний стан. Заняття проводили кожного дня у палатах, за участі 3–9 осіб. Результати фіксували у протоколі спостереження до і після заняття. Записували самопочуття до заняття, артеріальний тиск (АТ), ЧСС, зацікавлення заняттям, відволікання, жести під час заняття, самопочуття після заняття, відчуття розслаблення.

Під час реабілітації із оптимізацією внутрішнього стану здоров'я застосовували авторську програму «Психологічна реабілітація хворих на ішемічну хворобу серця та інфаркт міокарда шляхом оптимізації внутрішнього стану», що включала п'ять інтерактивних занять із використанням елементів навчання тривалістю 60 хв. Заняття, які проводили кардіолог і психолог, були побудовані з урахуванням компонентів внутрішнього стану здоров'я, коли кожен компонент розглядався на окремому занятті. Заняття були циклічними, групи відкритими, кожен пацієнт міг приєднатися до групи, не втрачаючи логіки навчання. Учасники програм вели щоденники, у яких після кожного заняття фіксували зміни, що відбулися [2].

Внутрішньосерцеву та системну гемодинаміку вивчали методом ехокардіографії на апараті CARIS-PLUS (Biomedice, Італія). Визначали розмір лівого передсердя (ЛП), розмір лівого шлуночка (ЛШ) у систолу (КСР) і діастолу (КДР), товщину міжшлу-

ночкової перегородки (МШП) і задньої стінки (ЗС) ЛШ у діастолу; розраховували фракцію викиду (ФВ) ЛШ, ударний об'єм (УО), кінцевий діастолічний об'єм (КДО), кінцевий систолічний об'єм (КСО).

Психоемоційний стан хворих оцінювали психометричним методом за шпитальною шкалою тривоги та депресії (HADS). Шкала включала 14 тверджень, із яких 7 відповідають депресивним і 7 тривожним розладам, що підраховуються окремо. Анкету-опитувальник заповнювали пацієнти особисто або за допомогою інтерв'ю. За результатами анкетування хворих розподіляли на групи (оцінка в балах): без виражених симптомів тривоги/депресії (0–7), субклінічно виражена тривога/депресія (8–11) та клінічно виражена тривога/депресія (більше 11).

RHQ-9 – опитувальник, призначений для експрес-діагностики депресії. За підрахунком суми балів визначали синдромальний діагноз депресії: 0–4 – депресії немає, 5–9 – легка «субклінічна», 10–14 – помірної тяжкості, 15–19 – середньої тяжкості, 20–27 – тяжка депресія.

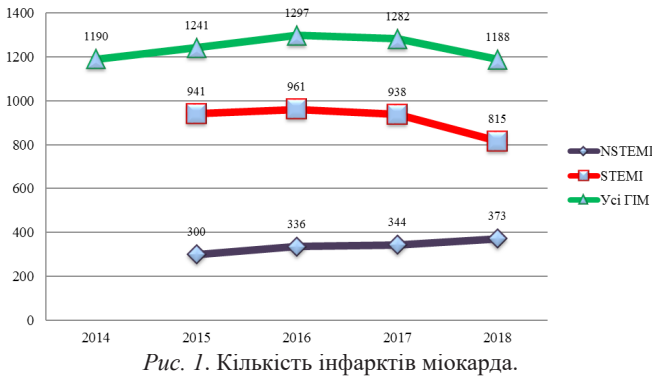
Якість життя вивчали за «Сіетльським опитувальником якості життя для хворих на стенокардію» (Seattle Angina Questionnaire - SAQ) та його шкалами: «Обмеження фізичних навантажень – PL», «Стабільність стенокардії – AS», «Частота нападів – AF», «Задоволення лікуванням – TS», «Ставлення до хвороби – DP». Залежно від варіанта відповіді на питання ставили від 1 до 5 балів із подальшим перерахунком.

Пацієнтів обстежували на початку лікування, через 1 місяць і 6 місяців відновного лікування.

Статистичну обробку проводили за допомогою програмного забезпечення Microsoft Excel і Statistica v. 10.0 StatSoft, USA, застосовуючи методи варіаційної статистики (середнє арифметичне, стандартна похибка, середньоквадратичне відхилення, довірчий інтервал). Вірогідність відмінностей між порівнюваними групами визначали за допомогою параметричного критерію Стьюдента. Статистичну перевірку гіпотез для з'ясування відмінностей між непараметричними ознаками проводили з використанням χ^2 -критерію і z-критерію. Статистично вірогідними вважали результати з $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. *Перший етап дослідження.* У 2014–2018 рр. кількість гострих інфарктів міокарда (ГІМ) в Івано-Франківській області не змінювалася: 1190 у 2014 р., 1297 у 2016 р. і 1188 у 2018 р. Водночас спостерігали зменшення кількості хворих на ГКС із елевацією сегмента ST (англ. ST segment elevation myocardial infarction – STEMI) із 941 у 2015 р. до 815 й збільшення хворих на ГКС без елевації сегмента ST (англ. non-ST segment elevation myocardial infarction – NSTEMI) з 300 до 373 відповідно (рис. 1).

Кількість проведених ЧКВ у хворих на ГКС зі 105–114 стентувань у 2014–2015 рр. збільшилась до 239 у 2018 р. Серед планових втручань жодної закономірності не спостерігали (рис. 2).



У 52,0 % хворих із NSTEMI спостерігали правий, у 32,0 % – лівий тип кровопостачання, а у 16,0 % він був збалансований. У 61,3 % з них усіх застосовували непокриті металеві стенти (англ. bare-metal stent – BMS), а у третині випадків (38,7 %) – стенти з лікарським покриттям (англ. drug-eluting stent – DES).



За наявності STEMI у половини пацієнтів (51,3 %) був правий тип кровопостачання, у чверті – лівий (25,6 %) або збалансований (23,1 %). BMS-стенти застосовували у 76,9 % хворих зі STEMI і лише у 23,1 % – DES-стенти. У 50,8 % хворих, яким проведено планові ЧКВ, також був правий тип кровопостачання, у 26,3 % – лівий і у 22,8 % – збалансований. Більшості з них (96,5 %) встановлено DES-стенти і лише двом хворим (3,5 %) BMS-стенти (табл. 1).

Таблиця 1
Характеристика черезшкірних коронарних втручань залежно від клінічного варіанта ішемічної хвороби серця та ургентності стентування (n; %)

Типи кровопостачання і використаних стентів	Ургентне стентування		Планове стентування (n = 57)
	NSTEMI (n = 75)	STEMI (n = 78)	
Типи кровопостачання – правий	39 (52,0 %)	40 (51,3 %)	29 (50,9 %)
– лівий	24 (32,0 %)	20 (25,6 %)	15 (26,3 %)
– збалансований	12 (16,0 %)	18 (23,1 %)	13 (22,8 %)
Стентування – BMS	46 (61,3 %)	60 (76,9 %)	2 (3,5 %)
– DES	29 (38,7 %)	18 (23,1 %)	55 (96,5 %)

Примітка. Вказана абсолютна кількість пацієнтів, у дужках подано відсоток до абсолютної кількості обстежених.

Аналіз за статтю і віком засвідчив, що серед обстежених пацієнтів чоловіків було майже вдвічі більше, ніж жінок, більше третини хворих перебуває у віці 45–59 років (34,7 %) й у віці 60–74 років (41,3 %) із NSTEMI та відповідно 38,5 і 41,0 % – зі STEMI (табл. 2).

Таблиця 2

Розподіл хворих на ішемічну хворобу серця за статтю і віком, залежно від клінічного варіанту ішемічної хвороби серця та ургентності стентування (n; %)

Стать	Вік	Ургентне стентування		Планове стентування (n = 57)
		NSTEMI (n = 75)	STEMI (n = 78)	
жін.	менше 45 років	–	–	–
чол.	роки	2 (2,7 %)	5 (6,4 %)	5 (8,8 %)
Усього		2 (2,7 %)	5 (6,4 %)	5 (8,8 %)
жін.	45–59 років	4 (5,3 %)	6 (7,7 %)	7 (12,3 %)
чол.	роки	22 (29,3 %)	24 (30,8 %)	14 (24,6 %)
Усього		26 (34,7 %)	30 (38,5 %)	21 (36,8 %)
жін.	60–74 роки	13 (17,3 %)	10 (12,8 %)	10 (17,5 %)
чол.	роки	18 (24,0 %)	22 (28,2 %)	12 (21,0 %)
Усього		31 (41,3 %)	32 (41,0 %)	22 (38,6 %)
жін.	75 років і більше	6 (8,0 %)	4 (5,1 %)	2 (3,5 %)
чол.	роки	10 (13,3 %)	7 (9,0 %)	7 (12,3 %)
Усього		16 (21,3 %)	11 (14,1 %)	9 (15,9 %)

Примітка. Вказана абсолютна кількість хворих, у дужках подано відсоток до абсолютної кількості обстежених.

Мешканці міста становили 68,0 % у групі зі NSTEMI, 46,2 % – зі STEMI і 68,4 % – у разі планового стентування. У більшості пацієнтів була артеріальна гіпертензія (АГ) II стадії, рідше – III. Жодних закономірностей залежно від варіанта ГКС не виявлено. Цукровий діабет (ЦД) 2-го типу спостерігався у 16,5 % хворих зі NSTEMI, у 19,2 % – зі STEMI й у 10,5 % хворих, скерованих на планове стентування. У 65,4 % хворих перебіг STEMI ускладнився гострою серцевою недостатністю (ГСН) за Th. Killip I (табл. 3).

Таблиця 3

Клінічна характеристика хворих залежно від клінічного варіанта ішемічної хвороби серця та ургентності стентування (n; %)

Клінічна характеристика	Ургентне стентування		Планове стентування (n = 57)
	NSTEMI (n = 75)	STEMI (n = 78)	
Мешканці міста	51 (68,0 %)	36 (46,2 %)	39 (68,4 %)
Мешканці села	24 (32,0 %)	42 (53,8 %)	18 (31,6 %)
Без АГ	5 (6,7 %)	8 (10,3 %)	–
АГ I стадії	3 (4,0 %)	2 (2,6 %)	10 (17,5 %)
АГ II стадії	48 (64,0 %)	43 (55,1 %)	41 (71,9 %)
АГ III стадії	19 (25,3 %)	25 (32,0 %)	6 (10,5 %)
ЦД 2-го типу	12 (16,0 %)	15 (19,2 %)	6 (10,5 %)
ГСН за Th. Killip I	2 (2,7 %)	51 (65,4 %)	1 (1,8 %)
II	2 (2,7 %)	–	–
III	3 (4,0 %)	3 (3,8 %)	–
IV	–	1 (1,3 %)	–

Примітка. Вказано абсолютну кількість хворих, у дужках подано відсоток до абсолютної кількості обстежених.

Другий етап дослідження. Аналіз показників депресії за опитувальником PHQ-9 виявив найменші величини депресії у чоловіків віком до 45 років і понад 75 років, найбільші – у чоловіків 45–59 років. Аналогічну закономірність фіксували й у жінок. Так, показники за PHQ-9 за наявності NSTEMI у чоловіків віком менше 45 років склали $4,4 \pm 1,2$, у групі осіб 45–59 років – $7,0 \pm 1,4$, 60–74 роки – $5,8 \pm 1,1$, у хворих віком понад 75 років – $4,7 \pm 1,7$. Відповідно у хворих зі STEMI фіксували вищі значення за PHQ-9 (табл. 4).

Таблиця 4

Показники депресії за опитувальником PHQ-9 у хворих на ішемічну хворобу серця (n; M ± m)

Стать	Вік	Ургентне стентування		Планове стентування (n = 57)
		NSTEMI (n = 75)	STEMI (n = 78)	
жін.	менше 45 років	—	—	—
чол.		$4,4 \pm 1,2$	$4,8 \pm 1,1$	$4,9 \pm 1,2$
жін.	45–59 років	$7,7 \pm 1,3$	$8,7 \pm 1,3$	$9,0 \pm 1,4$
чол.		$7,0 \pm 1,4$	$7,5 \pm 1,4$	$8,2 \pm 1,4$
жін.	60–74 роки	$6,6 \pm 1,4$	$7,0 \pm 1,3$	$6,8 \pm 1,3$
чол.		$5,8 \pm 1,2$	$6,4 \pm 1,3$	$6,7 \pm 1,3$
жін.	75 років і більше	$5,2 \pm 1,2$	$5,8 \pm 1,2$	$5,8 \pm 1,2$
чол.		$4,7 \pm 1,2$	$4,8 \pm 1,2$	$4,8 \pm 1,2$

Традиційні реабілітаційні заходи впродовж 6 міс. у хворих із СІХС, яким проведено планове стентування вільцевих артерій, сприяли збільшенню кількості хворих без ознак тривоги з 47,4 % на початку лікування до 73,7 % через 6 міс. реабілітації, а також зменшенню кількості осіб із субклінічно вираженою тривогою з 31,6 до 15,8 %. Середній бал тривоги, що становив на початку $8,31 \pm 0,61$, зменшився до $6,58 \pm 0,54$. Поєднання реабілітаційних заходів та сугестивної курації давало більший ефект. Середній бал тривоги знизився з $8,23 \pm 0,64$ до $6,23 \pm 0,43$, відповідно субклінічно значуща тривога, зафіксована у 36,8 % хворих на початку лікування, через 6 міс. курації констатована лише в 10,5 %. Якщо на початку лікування відсутність ознак тривоги була у половини хворих (52,6 %), то через 6 міс. лікування – у 2/3 осіб (78,9 %). Застосування програми сприяло суттєвому зменшенню ознак тривоги упродовж 6 міс. лікування. Середній бал тривоги зменшився з $8,36 \pm 0,61$ на початку лікування до $5,88 \pm 0,47$ через 6 міс. курації, тобто на 29,7 % ($p < 0,05$).

Ознаки депресії у хворих із СІХС після стентування вільцевих артерій мали аналогічну закономірність. Найбільш стійкою була депресія у групі, де застосовували традиційну реабілітацію (табл. 5).

Динаміка показників депресії за шкалою HADS у хворих зі стабільною ішемічною хворобою серця, яким проводили планове стентування вільцевих артерій (n; %)

Показники	Термін спостереження		
	На початку лікування	1 місяць	6 місяців
Традиційне лікування (n = 19)			
Прояви депресії:			
- відсутність симптомів	11 (57,9 %)	12 (63,1 %)	13 (68,4 %)
- субклінічно виражена	5 (26,3 %)	4 (21,0 %)	3 (15,8 %)
- клінічно виражена	3 (15,8 %)	3 (15,8 %)	3 (15,8 %)
Середній бал депресії	$7,89 \pm 0,54$	$7,10 \pm 0,51$	$6,68 \pm 0,46$
Δ		-10,1	-15,5
Традиційне лікування із сугестивною курацією (n = 19)			
- відсутність симптомів	11 (57,9 %)	16 (84,3 %)	17 (89,4 %)
- субклінічно виражена	6 (31,6 %)	3 (15,8 %)	1 (5,3 %)
- клінічно виражена	2 (10,5 %)	1 (5,3 %)	1 (5,3 %)
Середній бал депресії	$7,83 \pm 0,52$	$6,18 \pm 0,46$	$6,10 \pm 0,51^*$
Δ		-21,1	-22,1
Традиційне лікування із навчанням за програмою (n = 19)			
- відсутність симптомів	10 (52,6 %)	17 (89,4 %)	17 (89,4 %)*
- субклінічно виражена	7 (36,8 %)	1 (5,3 %)	1 (5,3 %)*
- клінічно виражена	2 (10,5 %)	1 (5,3 %)	1 (5,3 %)
Середній бал депресії	$7,76 \pm 0,53$	$5,79 \pm 0,47^{**}$	$5,74 \pm 0,46^{**}$
Δ		-25,3	-26,4

Примітки: вказані абсолютні числа, у дужках – відсоток до кількості осіб у групі хворих; достовірність різниці показників порівняно з величинами до лікування: * $<0,05$; ** $<0,01$; Δ – відсоток збільшення (+)/зменшення (-) порівняно з показниками до лікування.

Планове стентування з подальшою реабілітацією і відновним лікуванням за програмою сприяло позитивній динаміці у хворих із СІХС показників гемодинаміки. Вірогідно знизилися об'ємні показники ЛШ (КДО зменшився з $127,50 \pm 6,12$ до $109,50 \pm 76,00$ см³; КСО – з $65,30 \pm 3,20$ до $54,40 \pm 3,00$ см³ ($p < 0,05$). У групі хворих, де застосовували методи сугестивної курації, динаміка об'ємних показників ЛШ була аналогічною, а в разі застосування традиційних реабілітаційних заходів спостерігалася лише тенденція до зменшення ознак дилатації ЛШ (табл. 6).

Таблиця 6

Динаміка показників скоротливості лівого шлуночка за результатами ехокардіографії у хворих зі стабільною ішемічною хворобою серця, яким проводили планове стентування (n ; $M \pm m$; p ; Δ)

Показник, одиниця виміру	Термін спостереження		
	На початку лікування	1 місяць	6 місяців
Традиційне лікування ($n = 19$)			
КДО, cm^3	128,00 \pm 6,34	118,30 \pm 6,36	114,40 \pm 6,40
		-7,58	-10,63
КСО, cm^3	64,00 \pm 3,00	58,40 \pm 3,09	57,00 \pm 3,10
		-8,75	-10,94
КДР, cm	4,94 \pm 0,20	4,85 \pm 0,18	4,83 \pm 0,15
		-1,82	-2,23
КСР, cm	3,23 \pm 0,18	3,16 \pm 0,16	3,14 \pm 0,16
		-2,17	-2,79
ФВ, %	50,40 \pm 1,19	52,00 \pm 1,20	53,90 \pm 1,20
		+4,37	+6,94
Традиційне лікування зі сугестивною курацією ($n = 19$)			
КДО, cm^3	129,50 \pm 6,19	115,50 \pm 6,11	111,40 \pm 6,08*
		-10,81	-12,43
КСО, cm^3	63,70 \pm 3,16	56,50 \pm 3,03	54,50 \pm 3,08*
		-11,30	-14,44
КДР, cm	4,96 \pm 2,19	4,86 \pm 0,17	4,81 \pm 0,16
		-2,02	-3,02
КСР, cm	3,20 \pm 0,17	3,11 \pm 0,16	3,10 \pm 0,15
		-2,81	-3,13
ФВ, %	50,00 \pm 1,21	52,90 \pm 1,18	54,60 \pm 1,19*
		+5,80	+9,20
Традиційне лікування із навчанням за програмою ($n = 19$)			
КДО, cm^3	127,50 \pm 6,12	114,70 \pm 7,02	109,50 \pm 7,60*
		-10,04	-14,12
КСО, cm^3	65,30 \pm 3,20	55,30 \pm 3,11	54,40 \pm 3,00*
		-15,31	-16,69
КДР, cm	4,95 \pm 0,21	4,84 \pm 0,18	4,79 \pm 0,18
		-2,22	-3,23
КСР, cm	3,21 \pm 0,19	3,10 \pm 0,17	3,09 \pm 0,17
		-3,43	-3,74
ФВ, %	50,30 \pm 1,20	53,20 \pm 1,23	56,30 \pm 1,22**
		+5,77	+11,93

Примітки: достовірність різниці показників порівняно з величинами до втручання: * $<0,05$; ** $<0,01$; Δ – відсоток збільшення (+)/зменшення (-) порівняно з показниками до лікування.

Аналізуючи показники якості життя упродовж 6 міс. реабілітації та відновного лікування, поряд із поліпшенням перебігу недуги у хворих із застосуванням сугестивної курації, а особливо програми, констатували зміну ставлення до хвороби (рис. 3). Так, у разі застосування традиційної реабілітації за шкалою «Ставлення до хвороби – DP» відсоток пацієнтів становив $60,0 \pm 5,0$ %, у групі сугестивної курації – $80,0 \pm 4,0$ %, а з застосуванням програми – $93,0 \pm 5,0$ % ($p < 0,05$).

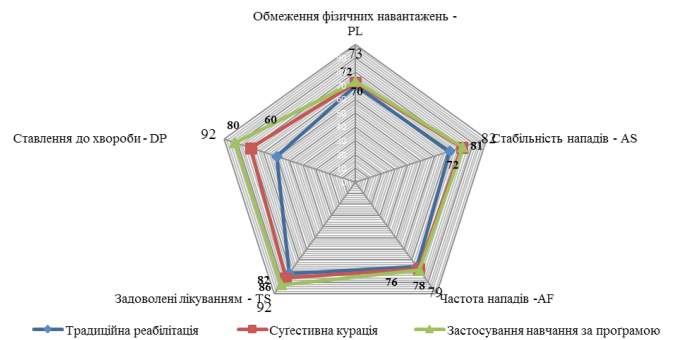


Рис 3. Показники оцінки якості життя за SAQ упродовж 6 місяців у пацієнтів із СІХС, яким проводили стентування вітцевих артерій.

Висновки. Аналіз особливостей перебігу та лікування хворих на гострий коронарний синдром у період з 2014–2018 рр. у Прикарпатському регіоні показав, що впровадження сучасних методів відновлення вітцевого кровообігу із застосуванням ургентних і планових стентувань дає змогу суттєво вплинути на виникнення і перебіг захворювання.

Спостерігається збільшення кількості проведених черезшкірних коронарних втручання у хворих на гострий коронарний синдром. Серед планових втручання не виявлено жодних закономірностей.

Ефективність курації хворих на гострий коронарний синдром опосередковується низкою клінічних і психологічних характеристик, а саме – типом кровопостачання, обраним методом відновлення вітцевого кровообігу, його ургентністю виконання, змінами внутрішньосерцевої гемодинаміки та психоемоційним станом пацієнта.

Своєчасне відновлення вітцевої перфузії та ефективні реабілітаційні заходи у хворих на ішемічну хворобу серця забезпечують корекцію клінічного перебігу хвороби, зменшення ознак депресії і поліпшення якості життя пацієнтів.

Оцінюючи ефективність кардіореабілітації, констатували доцільність поєднання традиційного лікування із сугестивною курацією та навчання за програмою «Психологічна реабілітація хворих на ішемічну хворобу серця та інфаркт міокарда шляхом оптимізації внутрішнього стану».

Список літератури

1. Аронов ДМ, Бубнова МГ, Красницкий ВБ. Новые подходы к реабилитации и вторичной профилактике у больных, перенесших острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Кардиология. 2015;55(12):5–11 (Aronov D, Bubnov M, Krasnytsky W. Patients undergoing myocardial infarction with an elevated ST segment of the electrocardiogram. *Cardiology*. 2015;55(12):5-11). (Russian).
2. Вакалюк ІП, Нестерак РВ, Гасюк МБ. Програма психологічної реабілітації кардіологічних хворих шляхом оптимізації внутрішньої картини здоров'я. Авторське свідоцтво № 75681 від 29.12.2017 (Vachyuk I, Nesterak R, Gasyuk M. Program of psychological rehabilitation of cardiologic patients by optimizing the internal picture of health. Author's Certificate No. 75681 dated 29.12.2017) (Ukrainian).
3. Гасюк МБ, Нестерак РВ. Внутрішня картина здоров'я хворих, що перенесли ішемічну хворобу серця та інфаркт міокарда: емпіричне дослідження. Науковий вісник Херсонського державного університету. 2018; 2(2):149–155 (Gasyuk M, Nesterak R. Internal picture of the health of patients with coronary heart disease and myocardial infarction: an empirical study. *Scientific Herald of Kherson State the University*. 2018;2(2):149-155) (Ukrainian).
4. Горбась ІМ. Ішемічна хвороба серця: епідеміологія і статистика. Здоров'я України [Інтернет]. 2015 [цитовано 2015 Бер 27]. Доступно: <http://health-ua.com/article/15840-shemchna-hvoroba-sertcyu-epdemologya--statistika> (Horbas MI. Ischemic heart disease: epidemiology and statistics. *Health of Ukraine [Internet]*. 2015 [cited 2015 March 27]. Available from: <http://health-ua.com/article/15840-shemchna-hvoroba-sertcyu-epdemologya--statistika>). (Ukrainian).
5. Дячук ДД, Ященко ЮБ, Лисенко ІЮ. Поширеність хвороб системи кровообігу серед дорослого населення, якому надається медична допомога у ДНУ «НПЦ ПКМ» ДУС. Вісник проблем біології і медицини. 2015;2(1):290–294 (Dyachuk D, Yashchenko Y, Lysenko I. The prevalence of circulatory system diseases among the adult population, which is provided with medical aid at the DNU "NPC PKM" DUS. *Bulletin of Biology and Medicine*. 2015;2(1):290-294) (Ukrainian).
6. Клименко ВІ, Денисенко ІМ. Актуальні питання організації медичної реабілітації кардіологічних хворих у сучасних умовах. Україна. Здоров'я нації. 2010;2(14):79–83 (Klimenko V, Denisenko I. Topical issues of organization of medical rehabilitation of cardiologic patients in modern conditions. *Ukraine. The Health of the Nation*. 2010;2(14):79-83) (Ukrainian).
7. Корчинський ВС. Кардіореабілітація: сучасний стан та пріоритети розвитку. Вісник Вінницького національного медуніверситету. 2015;19(11):244–247 (Korchinsky V. Cardio-rehabilitation: the current state and development priorities. *Herald of Vinnytsia National Honey University*. 2015;19(11):244-247) (Ukrainian).
8. Кудря ІП, Шевченко ТІ. Оцінка перебігу та якості життя у хворих на ішемічну хворобу серця після стентування коронарних артерій. Актуальні питання сучасної медицини. 2014;14(2):19–22 (Kudrya I, Shevchenko T. Assessment of the course and quality of life in patients with coronary heart disease after stenting coronary arteries. *Topical Issues of Modern Medicine*. 2014;14(2):19-22) (Ukrainian).
9. Лісова ОС. Внутрішня картина здоров'я. Психологія. Збірник наукових праць НПУ імені М. П. Драгоманова. 2002;15:69–77 (Lisova O. The internal picture of health. *Psychology. Collection of scientific works NPU Named After MP Drahomanov*. 2002;15:69-77) (Ukrainian).
10. Скопец ІС, Везикова НН, Марусенко ІМ, Малыгин АН. Острый коронарный синдром: комплексный взгляд на проблему, значение госпитального и амбулаторного этапов лечения пациентов. Архив внутренней медицины. 2012;3(5):58–64 (Skopets I, Vezikova N, Marusenko I, Malygin A. Acute coronary syndrome: a comprehensive view of the problem, the value of the inpatient and outpatient stages of treating patients. *Archive of Internal Medicine*. 2012;3(5):58-64) (Russian).
11. Смирнов ВМ, Резникова ТН. Основные принципы и методы психологического исследования внутренней картины болезни. Методы психологической диагностики и коррекции в клинике. 1983;38–62 (Smirnov V, Reznikova T. The basic principles and methods of psychological study of the internal picture of the disease. *Methods of psychological diagnosis and correction in the clinic*. 1983;38-62) (Russian).
12. Соколов МЮ и др. Реестр перкутанных коронарных вмешательств: сравнительный анализ 2014-2015 гг. Региональные реперфузионные сети в Украине – динамика развития. Серце і судини. 2016;3:14–34 (Sokolov M et al. Registry of percutaneous coronary interventions: a comparative analysis of 2014-2015. *Regional reperfusion networks in Ukraine - the dynamics of development. Heart and Blood Vessels*. 2016;3:14-34) (Russian).
13. Dixhoorn J, Adrian White A. Relaxation therapy for rehabilitation and prevention in ischaemic heart disease. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2005;3:193-202. <https://doi.org/10.1097/00149831-200506000-00002>
14. Cohen DJ, Van Hout B, Serruys PW, Mohr FW, Macaya C, den Heijer P et al. Quality of life after PCI with drug-eluting stents or coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med*. 2011;364(11):1016-1026. <https://doi.org/10.1056/NEJ-Moa1001508>
15. Kedhi E, Fabris E, van de Ent M, Buszman P, von Birgelen C, Roolvink V et al. Six months versus 12 months dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation in ST-elevation myocardial infarction (DAPT-STEMI): randomised, multicentre, non-inferiority trial. *BMJ [Internet]*. 2018 Oct. [cited 2018 Oct 2]; 363:k3793. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6167608/>. <https://doi.org/10.1136/bmj.k3793>
16. Kwan G, Balady GJ. Cardiac Rehabilitation 2012 Advancing the Field Through Emerging Science. *Circulation* 2012;125:369-373. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.093310>
17. Wirtz PH, von Känel R. Pshychohological stress, inflammation, and coronary heart disease. *Curr Cardiol Rep*. 2017;19:111. <https://doi.org/10.1007/s11886-017-0919-x>

Стаття надійшла до редакції журналу 28.06.2019 р.

Курація хворих на гострий коронарний синдром у Прикарпатському регіоні та ефективність їхньої кардіореабілітації після реваскуляризації міокарда

I. П. Вакалюк, Р. В. Нестерак, В. І. Совтус

Вступ. Ішемічна хвороба серця є основною причиною смертності серед хвороб системи кровообігу. Застосування реваскуляризації міокарда сприяє поліпшенню перебігу хвороби. Поряд із застосуванням високотехнологічних методів діагностики та лікування невід'ємною складовою є кардіореабілітація із пошуком нових методів її удосконалення.

Мета. Охарактеризувати основні засади курації хворих на гострий коронарний синдром у Прикарпатському регіоні та оцінити ефективність кардіореабілітації таких хворих після реваскуляризації міокарда.

Матеріали й методи. Проаналізовано особливості перебігу та лікування гострого коронарного синдрому в період 2014–2018 рр. у Івано-Франківській області. Обстежено 210 хворих на ішемічну хворобу серця з різними формами та застосованими методами відновного лікування і реабілітації. Вивчали клінічно-анамнестичні показники, результати використання інструментальних, психометричних методик на початку лікування, через 1 місяць і 6 місяців курації.

Результати. Кількість черезшкірних коронарних втручань у Прикарпатському регіоні щороку збільшується. Планове стентування з подальшою реабілітацією і відновним лікуванням за програмою сприяє позитивній динаміці показників гемодинаміки зі зниженням об'ємних показників лівого шлуночка (кінцевий діастолічний об'єм – зі $127,50 \pm 6,12$ до $109,50 \pm 76,00$ см³, кінцевий систолічний об'єм – зі $65,30 \pm 3,20$ до $54,40 \pm 3,00$ см³ ($p < 0,05$)). Поліпшення якості життя також залежало від лікування: за шкалою «Ставлення до хвороби» за традиційного лікування – $60,0 \pm 5,0$ %, у групі сугестивної курації – $80,0 \pm 4,0$ %, а з застосуванням програми – $93,0 \pm 5,0$ % ($p < 0,05$). Констатовано зменшення проявів депресії і тривоги у хворих на стабільну ішемічну хворобу серця. Так, середній бал тривоги зменшився на $29,7$ % з $8,36 \pm 0,61$ на початку лікування до $5,88 \pm 0,47$ бала через 6 місяців курації.

Висновки. Аналіз особливостей перебігу та лікування хворих на гострий коронарний синдром у Прикарпатському регіоні показав, що впровадження сучасних методів відновлення вінцевого кровообігу дає змогу суттєво вплинути на виникнення і перебіг захворювання. Спостерігається збільшення кількості проведених черезшкірних коронарних втручань у хворих на гострий коронарний синдром. Ефективність курації хворих на гострий коронарний синдром опосередковується низкою клінічних і психологічних характеристик, а саме – типом кровопостачання, обраним методом відновлення вінцевого кровообігу, ургентністю виконання, змінами внутрішньосерцевої гемодинаміки та психоемоційним станом пацієнта. Ефективна кардіореабілітація забезпечує корекцію клінічного перебігу хвороби, зменшення ознак депресії, тривоги та поліпшення якості життя пацієнтів. Доцільно поєднувати традиційне лікування зі сугестивною курацією і навчанням за авторською програмою.

Ключові слова: стабільна ішемічна хвороба серця, черезшкірне коронарне втручання, реабілітація, програма, сугестія.

The Basic Principles of Follow-up Patients with Acute Coronary Syndrome in the Precarpathian Region and the Effectiveness of Cardiorehabilitation of These Patients After Myocardial Revascularization

I. Vakaliuk, R. Nesterak, V. Sovtus

Introduction. Coronary heart disease is the main cause of mortality among diseases of the circulatory system, and the use of myocardial revascularisation contributes to the improvement of the disease course. However, along with the use of high-tech diagnostic and treatment methods, cardio-rehabilitation is an integral part of the process with the search of the new methods for its improvement.

The aim of the study. To characterize the basic principles of curation of patients with acute coronary syndrome in the Carpathian region and to evaluate the effectiveness of cardio-rehabilitation of these patients after myocardial revascularization.

Materials and methods. The peculiarities of the course and treatment of acute coronary syndrome in the period from 2014 to 2018 in the Ivano-Frankivsk region were analyzed. There were 210 patients examined with coronary artery disease with different forms and used methods of treatment, patients with stable ischemic heart disease, who were performed percutaneous coronary intervention; they were divided into groups depending on the methods of

restorative treatment and rehabilitation. In order to improve the quality of rehabilitation of patients the suggestive therapy with musical accompaniment was used. The rehabilitation was performed using the author's program "Psychological rehabilitation of patients with ischemic heart disease and myocardial infarction by optimization of the internal (inner) state", which included 5 interactive lessons with the use of the elements of the training. Lessons were performed by a cardiologist and psychologist and they were constructed taking into account the components of the inner picture of health. The clinical-anamnestic data, instrumental, psychometric methods were studied at the beginning of treatment, after 1 month and after 6 months of restorative treatment.

Results. Every year the number of percutaneous coronary interventions in the Precarpathian region increases. The study of the course of stable ischemic heart disease revealed that the lowest rates of depression were in men under 45 years and over 75 years old, the highest in men aged 45-59 years. The use of the program contributed to a significant reduction of the signs of anxiety during 6 months of treatment. Planned stenting with further rehabilitation and rehabilitation under the program contributes to the positive dynamics of hemodynamics with a decrease in left ventricle volume (end systolic volume from 127.50 ± 6.12 to 109.50 ± 76.00 cm³; end diastolic volume from 65.30 ± 3.20 to 54.40 ± 3.00 cm³ ($p < 0.05$); the improvement in quality of life also depended on the treatment used, on a scale "Attitude to illness" in traditional treatment - 60.0 ± 5.0 %, in the group of the suggestive 80.0 ± 4.0 and 93.0 ± 5.0 %, respectively ($p < 0.05$) were found to reduce depression and anxiety in patients with stable coronary heart disease. Thus, the average anxiety score decreased by 29.7 % from 8.36 ± 0.61 at the beginning of treatment to 5.88 ± 0.47 points after 6 months of curation.

Conclusions. Analyzing the peculiarities of the course and treatment of patients with acute coronary syndrome in the period 2014-2018 in the Carpathian region, it is found that the introduction of modern methods of restoration of coronary blood flow with the use of urgent on the planned stenting can significantly affect the occurrence of cases. There is an increase in the number of percutaneous coronary interventions performed in patients with acute coronary syndrome, and no regularities are noted among the planned interventions. The effectiveness of curation of patients with acute coronary syndrome is mediated by a number of clinical and psychological characteristics, namely the type of blood supply, the chosen method of restoration of the coronary flow, its urgent performance, changes in intracardiac hemodynamics and psycho-emotional state of the patient. Timely restoration of coronary perfusion and effective rehabilitation measures in patients with coronary heart disease provide correction of the clinical course of the disease, reducing the signs of depression and improving the quality of life of patients. Evaluating the effectiveness of cardiorehabilitation, a combination of traditional treatment of suggestive curation and training in the program of "Psychological rehabilitation of patients with coronary heart disease and myocardial infarction by optimizing the internal state" is inserted as appropriate.

Keywords: stable ischemic heart disease, percutaneous coronary intervention, rehabilitation, program, suggestion.



**А. Б. Кебкало, О. В. Ткачук,
А. О. Рейті**

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

Особливості клінічних показників, перебігу та ускладнень гострого панкреатиту у хворих із коморбідним ожирінням

Вступ. Ожиріння вважається глобальною проблемою людства третього тисячоліття. Як вважають експерти Всесвітньої організації охорони здоров'я, ожиріння – це епідемічна неінфекційна хвороба [21]. Близько 30,0 % населення планети мають надмірну масу тіла або ж страждають від ожиріння. Цей показник інтенсивно зростає, адже немає у світі країни, де б не реєстрували цю хворобу. Ожиріння спричинює безліч супутніх хвороб. Зокрема, у людей із ожирінням підвищується ризик захворіти на гострий панкреатит [30].

Відомо, що гострий панкреатит – це запальне ураження підшлункової залози. Люди з ожирінням мають потенційно гірший прогноз щодо перебігу хвороби та виникнення ускладнень. Наявні дослідження, що описують прямий кореляційний зв'язок збільшення парапанкреатичної клітковини у хворих на гострий панкреатит за зростання індексу маси тіла (ІМТ) [2, 20, 25]. Автори також стверджують, що парапанкреатична клітковина чинить прямий токсичний вплив на паренхіму підшлункової залози [2, 20]. Крім цього, парапанкреатична клітковина вкрай бідна на васкуляризацію, що в разі сповільнює дію гуморальних і клітинних механізмів імунного захисту, а якщо додати до ареактивності кисле середовище, спричинене активним процесом алтерації, то ліпших умов для колонізації і росту бактеріальних вегетацій не знайти.

Відсутність анатомічного поділу жирової клітковини на поверхні (жирова клітковина стелиться від діафрагми до стегнового трикутника) призводить до швидкого ураження сусідніх ліпоцитів прозапальними простогланидами, що поглиблює генералізацію процесу. Близько у 20,0 % пацієнтів гострий панкреатит має тяжкий перебіг, що зумовлено виникненням гострої ниркової недостатності, гострого респіраторного дистрес-синдрому, компарт-синдрому. Наявність наростаючої поліорганної

недостатності асоціюється із високим показником смертності, що досягає близько 30,0 % [3], а це викликає неабияке занепокоєння.

Незважаючи на те що гострому панкреатиту присвячено безліч досліджень, недостатньо вивчено питання гострого панкреатиту з коморбідним ожирінням, зокрема, впливу кількості парапанкреатичної клітковини на прояви недуги, її перебіг і виникнення ускладнень.

Мета дослідження. З'ясувати особливості клінічних показників, перебігу й ускладнень гострого панкреатиту у хворих із коморбідним ожирінням.

Матеріали й методи дослідження. Проведено ретроспективний аналіз у рандомізований спосіб відібраних з архіву 482 історій хвороб пацієнтів із діагнозом «гострий панкреатит» (73 жінки (15,1 %), 309 чоловіків (84,9 %) віком від 18 до 72 років), що захворіли вперше й лікувалися у хірургічному відділі КЗ КОР «Київська обласна клінічна лікарня» з 1 січня 2011 р. по 2 лютого 2019 р. Діагноз «гострий панкреатит» поставлений згідно з Протоколом № 638 МОЗ України від 10.09.2014 р. за наявності у хворих болю в епігастрії, нудоти чи блювання впродовж 48 год перед шпиталізацією та підвищення вмісту амілази у крові більш ніж утричі від референтних показників, відповідних результатів ультразвукового дослідження і комп'ютерної томографії. Пацієнтів із повторними випадками гострого панкреатиту чи загостренням хронічного панкреатиту у дослідження не включали як і хворих віком менше 18 років, тих, що були недостатньо обстежені або мали ознаки малігнізації.

Біліарна етіологія гострого панкреатиту була підтверджена наявністю конкрементів згідно з результатами ультразвукового дослідження, комп'ютерної томографії чи магніторезонансної холангіо-панкреатографії, а також збільшенням вмісту в крові холестатичних ферментів (лужної фосфатази,

гама-глутамілтриспептидази). Алкогольний генез виникнення хвороби вважався за наявності вживання алкоголю (регулярне вживання спиртних напоїв упродовж двох років), за відсутності конкрементів, метаболічних порушень (гіпертригліцеридемії, гіперкальціємії) чи інших причин, що могли б спричинити гострий панкреатит (травма, медикаменти тощо).

Первинну оцінку прогностичної тяжкості хвороби обчислювали згідно з АРАСНЕ II [4, 15]. Шкала оцінки включала 12 фізіологічних показників, вік і бали соматичного здоров'я, які переводяться і сумуються. Значення 8 рівнів та більше 8 передбачали тяжкий перебіг хвороби.

Комп'ютерно-томографічний (КТ) індекс тяжкості [19] також обчислювали за результатами комп'ютерної томографії органів черевної порожнини із внутрішньовенним контрастуванням через 7 днів перебування у стаціонарі. КТ-індекс тяжкості – це сума балів запалення підшлункової залози (шкала Е. Дж. Бальтазара від 0 до 4) та некрозу підшлункової залози (від 0 до 6). Загальний бал коливається від 0 до 10: до 3 балів – легкий перебіг, 4–6 балів – помірний перебіг, 7 балів і більше – тяжкий перебіг гострого панкреатиту.

Після виконання антропометричного обстеження, що включало, зокрема, визначення зросту (м), маси тіла (кг), обводу грудної клітки та живота (см), у всіх 482 хворих на гострий панкреатит оцінено ІМТ, згідно з яким їх стратифіковано на тих, що мали ожиріння (дослідна група; 260 хворих (54,0 %), і тих, що мали нормальну масу тіла (група порівняння; 222 хворих (46,0 %)).

Фіксували інформацію щодо наявності супутніх хвороб: дисліпідемії, серцево-судинної системи, зокрема артеріальної гіпертензії, цукрового діабету (ЦД) 2-го типу, хронічних уражень нирок.

Отримані результати статистично опрацьовано в програмі Excel 2010 із використанням описового методу за допомогою відносних, абсолютних чисел, середньоквадратичних відхилень і їх похибок. Вивчали кореляційний зв'язок між змінними за допомогою критерію ксі-квадрат (χ^2). Тестування значимості різниці між двома незалежними групами проводили за допомогою t-критерію Стьюдента.

Результати дослідження та їх обговорення. За результатами дослідження 260 пацієнтів (54,0 %) із 482 мали ожиріння (досліджувана група). Для порівняння обрано контрольну групу пацієнтів із нормальною масою тіла – 222 пацієнти (46,0 %) (табл. 1).

З'ясовано, що 309 (64,1 %) пацієнтів були чоловічої статі, середній вік $51,6 \pm 1,4$ року. Пацієнти з ожирінням мали вищий середній показник віку ($55,4 \pm 9,4$ року, $p = 0,01$). Панкреатит алкогольного генезу зафіксовано у 67 (13,9 %) хворих, що було в 4,7 разу менше від біліарного панкреатиту ($p = 0,01$). Також не виявлено статистичної різниці в цих групах за етіологічним чинником гострого панкреатиту.

Характеристика хворих на гострий панкреатит з і без ожиріння (n ; %; роки; p)

Показники	Хворі з ожирінням (дослідна група) ($n = 260$)	Хворі з нормальною масою тіла (група порівняння) ($n = 222$)	Усі хворі ($n = 482$)	p
Чоловіча стать, n	171 (65,6 %)	138 (62,2 %)	309 (64,1 %)	>0,05
Вік, роки	$55,4 \pm 1,6$	$47,9 \pm 2,1$	$51,6 \pm 1,4$	0,01 *
Етіологія гострого панкреатиту:				
біліарний, n	168 (64,6 %)	146 (65,7 %)	314 (65,2 %)	>0,05
алкогольний, n	37 (14,2 %)	30 (13,5 %)	67 (13,9 %)	>0,05
Інші	55 (21,2 %)	46 (20,8 %)	101 (20,9 %)	>0,05
Дисліпідемія (загальна кількість, включаючи гіперхолестеринемію, атерогенну дисліпідемію, гіпертригліцеридемію), n , з них:				
гіпертригліцеридемія, n	7 (2,7 %)	2 (1,0 %)	9 (1,9 %)	>0,05
артеріальна гіпертензія, n	138 (53,1 %)	96 (43,2 %)	234 (48,5 %)	0,03 *
ЦД 2-го типу, n	154 (59,4 %)	52 (23,4 %)	211 (43,8 %)	0,01 *
Хронічна хвороба нирок, n	18 (6,9 %)	26 (11,7 %)	44 (9,1 %)	>0,05

Примітка. $p > 0,05$ – немає статистично значимої різниці.

Частота дисліпідемії була більша в чотири рази у пацієнтів із ожирінням (66 (25,4 %) хворих), ніж у хворих контрольної групи (13 (6,0 %)). Артеріальну гіпертензію фіксували у 234 (48,5 %) пацієнтів: у 138 (53,1 %) пацієнтів із ожирінням та у 96 (43,2 %) пацієнтів із нормальною масою тіла. Показники частоти цукрового діабету були втричі вищі у пацієнтів із ожирінням (154 (59,4 %)), ніж у хворих із нормальною масою тіла (52 (23,4 %)). Не виявлено статистично значимої різниці між двома групами по розподілу за статтю, наявністю хронічної хвороби нирок. Зарєєстрована статистично значима різниця частоти цукрового діабету, артеріальної гіпертензії і дисліпідемії у хворих дослідної та контрольної груп – $p = 0,01$, $p = 0,03$, $p = 0,01$ (табл. 1) дає можливість діагностувати у пацієнтів із ожирінням наявність метаболічного синдрому.

Результати аналізу фактичного матеріалу щодо залежності тяжкості перебігу гострого панкреатиту від наявності чи відсутності ожиріння представлені на рис. 1.

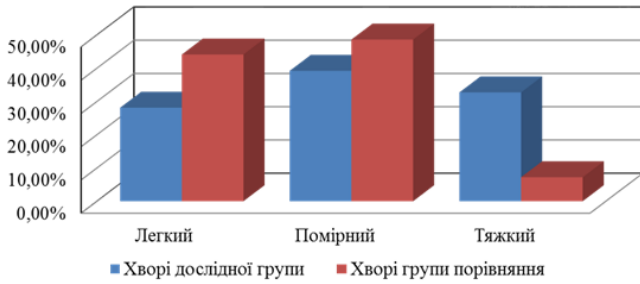


Рис. 1. Перебіг гострого панкреатиту залежно від наявності чи відсутності ожиріння.

У 171 (35,4 %) пацієнта виявлено легкий перебіг гострого панкреатиту, тоді як у 210 (43,7 %) – перебіг помірної тяжкості, а в 101 (20,9 %) тяжкий перебіг. Пацієнти з ожирінням мали статистично більший відсоток випадків важкого перебігу гострого панкреатиту (85 (32,7 %) і 16 (7,2 %); $p = 0,01$). Частота помірної тяжкості перебігу гострого панкреатиту не мала статистично значимої різниці у двох порівнюваних групах (102 (39,2 %) і 108 (48,6 %); $p > 0,05$). Легкий перебіг гострого панкреатиту частіше фіксували у пацієнтів із нормальною масою тіла, ніж у пацієнтів із ожирінням (98 (44,1 %) і 73 (28,1 %); $p = 0,01$).

Оскільки розрізняють три ступені ожиріння, ми проаналізували залежність частоти важкого перебігу гострого панкреатиту від ступеня ожиріння (ІМТ) (рис. 2).

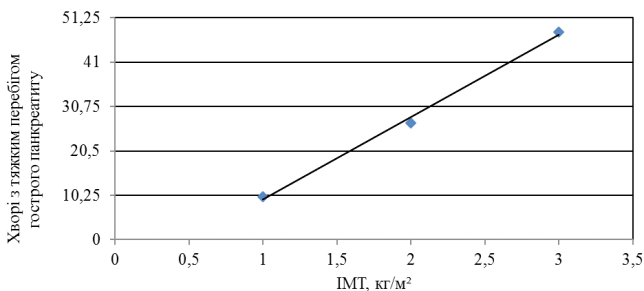


Рис. 2. Показники частоти важкого перебігу гострого панкреатиту залежно від ступеня ожиріння (ІМТ).

Аналізуючи показники рис. 2, констатуємо зростання відсотка перебігу важкого панкреатиту у пацієнтів зі збільшенням маси тіла від 10,20 до 53,93 % ($p = 0,03$). Наявний сильний позитивний кореляційний зв'язок між цими двома змінними ($\chi^2 = 0,99$).

Перебуваючи у стаціонарі, пацієнти проходили курс лікування з використанням різних методів і методик (табл. 2).

Як у дослідній групі (135 (51,92 %)), так і в групі порівняння (122 (54,95 %)) близько половини пацієнтів були прооперовані. Наявність інфікованого некротичного панкреатиту вважалася підставою для оперативного втручання. Оперативне втручання виконували в термін більше 4 тижнів, що вважалося найбільш імовірним часом завершення некротичних процесів. У разі некротичного інфікованого панкреатиту малоінвазивне оперативне втручання роз-

глядається як один із етапів лікування цієї хвороби або як можливість віддетермінувати основний етап лікування та зменшити прояви інтоксикації.

Таблиця 2

Особливості хірургічного лікування пацієнтів із ожирінням і нормальною масою тіла (n , %, p)

Характеристика методів лікування	Хворі з ожирінням (дослідна група) ($n = 260$)	Хворі з нормальною масою тіла (група порівняння) ($n = 222$)	P
Неоперовані	125 (48,08 %)	100 (45,05 %)	$>0,05$
Оперовані	135 (51,92 %)	122 (54,95 %)	$>0,05$
відкрито	54 (40,00 %)	65 (53,28 %)	0,035*
мініінвазивно	81 (60,00 %)	57 (46,72 %)	0,035*

Примітка. $p > 0,05$ – немає статистично значимої різниці.

Підстави для оперативного втручання:

- наступний етап у ескалаційному методі лікування (після проведення ендоскопічного чи транскутанного дренивання);
- абдомінальний компартмент-синдром;
- гостра ерозивна кровотеча, якщо немає змоги виконати ендоваскулярний гемостаз;
- наявність кишкової нориці.

Обсяг оперативного втручання залежав від перебігу недуги, стану пацієнта й наявності місцевих чи системних ускладнень.

Зареєстровано статистично значиму різницю між оперативним втручанням у пацієнтів із ожирінням і нормальною масою тіла. Пацієнтам із ожирінням частіше виконували мініінвазивне оперативне втручання – 81 (60,0 %) порівняно з хворими групи порівняння – 57 (46,72 %) ($p = 0,035$).

Відомо, що будь-яке оперативне втручання може бути ускладнене в післяопераційному періоді. Найбільш поширеними ускладненнями в післяопераційному періоді у пацієнтів з гострим панкреатитом є параколична флегмона, ерозивна кровотеча, товстокишкові нориці. Як бачимо з рис. 3, збільшувався відсоток ускладнень у пацієнтів із ожирінням порівняно із пацієнтами із нормальною масою тіла ($\chi^2 = 0,9884$; $p = 0,04$).

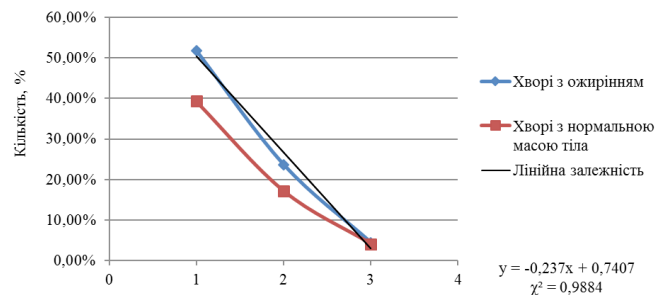


Рис. 3. Післяопераційні ускладнення (1 – параколична флегмона; 2 – ерозивна кровотеча; 3 – кишкова нориця).

Окрім цього, пацієнти з ожирінням мали більшу кількість місцевих і системних ускладнень, що асоціюється з високим балом за шкалою APACHE II. Також у пацієнтів із ожирінням зареєстровано більше випадків нагромадження перипанкреатичної рідини, некротичних змін підшлункової залози та парапанкреатичної клітковини порівняно з пацієнтами, що мали нормальну масу тіла. Наявність інфікування перипанкреатичної рідини, клітковини та псевдокіст визначали бактеріологічним методом. Якщо у бактеріологічному посіві не було росту, перебіг панкреатиту вважався асептичним. Хоча хворі з ожирінням мали вищий індекс тяжкості КТ порівняно з контрольною групою, цей показник не мав статистичної значимості.

Пацієнти з ожирінням довше перебували у стаціонарі порівняно з пацієнтами, що мали нормальну масу тіла (табл. 3). Крім цього, у них удвічі більше ліжко-днів у відділенні реанімації та інтенсивної терапії (ВРІТ) ($5,8 \pm 0,8$ і $2,7 \pm 0,5$ днів, $p = 0,01$). Ці показники мають досить велику статистичну достовірність різниці ($p = 0,01$).

Таблиця 3

Ліжко-день стаціонарного перебування пацієнтів та показники смертності серед прооперованих і неоперованих (кількість ліжко-днів, n , %, p)

Показники	Хворі з ожирінням (дослідна група) ($n = 260$)	Хворі з нормальною масою тіла (група порівняння) ($n = 222$)	p
Ліжко-день загальний	$37,4 \pm 2,8$	$25,5 \pm 2,3$	0,01*
Ліжко-день у ВРІТ	$5,8 \pm 0,8$	$2,7 \pm 0,5$	0,01*
Показник смертності	42 (16,15 %)	21 (9,46 %)	0,03*
Прооперовані	30 (11,50 %)	14 (6,30 %)	0,04*
Неоперовані	12 (4,65 %)	7 (3,16 %)	>0,05

Примітка. $p > 0,05$ – немає статистично значимої різниці.

Зазначимо, що головною причиною смерті було виникнення тяжкої поліорганної недостатності – у 30 хворих (6,3 %), тромбоемболія легеневої артерії – у 15 (3,1 %) та синдром дисемінованого згортання – у 18 (3,7 %). При цьому серед пацієнтів із ожирінням майже в півтора разу вищий показник смертності, ніж серед пацієнтів із нормальною масою тіла (42 (16,15 %) і 21 (9,46 %); $p = 0,03$).

Детальніший аналіз летальності та її залежності від ступеня ожиріння (ІМТ) показав зростання смертності серед пацієнтів із ожирінням за умов збільшення індексу маси тіла, і ці дві змінні мають сильний позитивний кореляційний зв'язок ($\chi^2 = 0,89$, рис. 4).

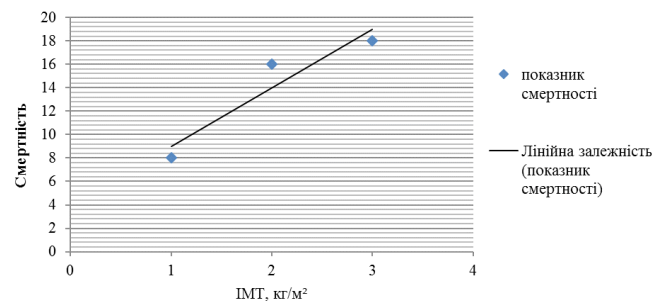


Рис. 4. Показники смертності серед пацієнтів залежно від ступеня ожиріння (ІМТ).

Виявлено, що 30,0 % пацієнтів із ожирінням мають підвищений ризик виникнення тяжкого перебігу гострого панкреатиту порівняно з хворими з нормальною масою тіла. Крім цього, порівняно з хворими на гострий панкреатит із нормальною масою тіла, близько 80,0 % пацієнтів із ожирінням мають підвищений ризик виникнення місцевих і системних ускладнень та смерті.

Сьогодні досить обмежена інформація щодо ролі ІМТ як етіологічного чинника у виникненні гострого панкреатиту. Наше дослідження підтвердило підвищений ризик виникнення гострого панкреатиту у хворих на гострий панкреатит із надмірною масою тіла та ожирінням порівняно з хворими з нормальною масою тіла.

Механізм, який би пояснював підвищений ризик виникнення гострого панкреатиту у пацієнтів із ожирінням, до кінця не вивчений. Натомість усім відомий факт, що ожиріння – це чинник ризику для виникнення жовчнокам'яної хвороби та гіпертригліцеридемії. Також не вивчено механізм, за допомогою якого ожиріння підвищує ступінь тяжкості панкреатиту.

Ураження жовчовивідних шляхів викликає гострий панкреатит камінням, мулом або мікролітіазом у білопанкреатичних проходах, або спричиняючи рефлюкс жовчі, або підвищуючи тиск у протоках підшлункової залози [13]. Гіпертригліцеридемія (НТГ) асоціюється з ожирінням і панкреатитом [23, 36]. Серед потенційних механізмів виникнення панкреатиту, спричиненого НТГ, – нерозчинність ліпідних тригліцеридів у водному середовищі крові, що призводить до мікротромбозу в судинній залозі підшлункової залози, який викликає ішемію та інфаркт підшлункової залози. Гіпертригліцеридемічний панкреатит має тенденцію бути тяжким [13] частіше, ніж інші причини.

Тяжкість гострого панкреатиту, як звичайно, не асоційована з його причиною [5, 27, 35, 37]. Ожиріння, яке призводить до збільшення вісцерального жиру в підшлунковій залозі або навколо неї, може погіршити перебіг гострого панкреатиту. Це може раніше або пізніше виявлятися гіпокальціємією. Отримане ушкодження вісцерального жиру, описане як некроз жиру, є частиною рентгенографічних критеріїв тяжкості панкреатиту [26] і переглянутих критеріїв Атланти [3].

С. П. Ланкиш та С. А. Ширрен [14] серед перших визнали ожиріння як чинники ризику тяжкого пере-

бігу гострого панкреатиту. На цю мить нам відомо декілька досліджень, що надають достовірну інформацію про несприятливий вплив ожиріння на перебіг гострого панкреатиту [7, 8, 16, 22, 28, 31, 34]. Окрім цього, ожиріння неодноразово розглядали як предиктор виникнення ускладнень гострого панкреатиту [9, 10, 12, 14, 18, 24, 32, 33]. Один із метааналізів підтвердив це, але значущого зв'язку між ожирінням і смертністю не продемонстровано [17].

С. Д. Джонсон та ін. [11] зробили висновок, що смертність була вищою серед пацієнтів із ожирінням та гострим панкреатитом. Також ці автори описують зв'язок між ожирінням та системними і/чи місцевими ускладненнями.

Ожиріння призводить до виникнення ускладнень гострого панкреатиту за допомогою декількох механізмів. У пацієнтів із ожирінням підвищене нагромадження перипанкреатичного жиру. Відомо також, що інфекційне ушкодження підшлункової залози пропорційне розміру некрозу підшлункової залози, оскільки у пацієнтів із ожирінням порушується мікроциркуляція, що може призвести до посилення ішемії тканин і, як наслідок, до виникнення інфекційного ураження підшлункової залози. Водночас ожиріння обмежує рухи грудної клітки та діафрагми, внаслідок чого зменшується дихальний об'єм і змінюється резервний об'єм видиху, а також збільшується легенева артеріовенозне шунтування, що провокує гіпоксемію.

Таким чином, дихальна недостатність – найбільш часте системне ускладнення гострого панкреатиту у

хворих із ожирінням [14, 24]. За гіпоксемії посилюється запальна відповідь, яка виникає під час тяжкого перебігу гострого панкреатиту, а далі настає поліорганна недостатність і смерть.

Не менш важливим питанням сьогодення є виникнення ускладнень у післяопераційному періоді. Як стверджують С. Конор та ін. [6], у 62,0 % виникають різноманітні ускладнення, і 16,0 % хворих потребують повторного оперативного втручання. Група авторів на чолі з Д. М. Красильниковим [1] представила результати хірургічного лікування гострого панкреатиту, згідно з якими у 72,1 % пацієнтів виникли післяопераційні ускладнення: заочеревинні абсцеси та параболічні флегмони (у 53,6 %), ерозивні кровотечі (у 20,8 %), товстокишкові норіці (у 3,6 %). Більшість авторів описують післяопераційні ускладнення у пацієнтів із гострим панкреатитом і нормальною масою тіла, проте відкритим є питання про наявність ускладнень у пацієнтів із ожирінням [1, 29].

Висновки. Наявність ожиріння у пацієнтів передбачає високий ризик виникнення тяжкого перебігу гострого панкреатиту, цей ризик зростає зі збільшенням індексу маси тіла. Крім цього, у пацієнтів із ожирінням вищі показники ліжко-дня в стаціонарі та у відділенні реанімації й інтенсивної терапії, а отже, збільшується загальна сума витрат на лікування, що спонукає в майбутньому розробити економічно вигідний алгоритм. Високий показник смертності у пацієнтів із ожирінням вимагає удосконалення алгоритму лікування.

Список літератури

1. Красильников ДМ, Маврин МИ, Миннегалиев ММ, Салимзянов ШС. Результаты хирургического лечения больных панкреонекрозом и его осложнений. Материалы IX Всероссийского съезда хирургов (г. Волгоград, 20–22 сент. 2000 г.). Волгоград, 2000. 55–56. (Russian)
2. Acharya C, Cline RA, Jaligama D et al. Fibrosis reduces severity of acute-on-chronic pancreatitis in humans. *Gastroenterology*. 2013;145:466-475. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.05.012>
3. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C et al. Classification of acute pancreatitis 2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*. 2013;62:102-111. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-302779>
4. Brisinda G, Maria G, Ferrante A, Civello I. Evaluation of prognostic factors in patients with acute pancreatitis. *Hepato-Gastroenterol*. 1999;46:1990-1997.
5. Chen CH, Dai CY, Hou NJ et al. Etiology, severity and recurrence of acute pancreatitis in southern Taiwan. *J Formos Med Assoc*. 2006;105:550-555. [https://doi.org/10.1016/S0929-6646\(09\)60149-2](https://doi.org/10.1016/S0929-6646(09)60149-2)
6. Connor S, Alexakis N, Raraty MG, Ghaneh P, Evans J, Hughes M et al. Early and late complications after pancreatic necrosectomy. *Surgery*. 2005;137(5):499-505. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2005.01.003>
7. De Waele B, Vanmierlo B, Van Nieuwenhove Y, Delvaux G. Impact of body overweight and class I, II and III obesity on the outcome of acute biliary pancreatitis. *Pancreas*. 2006;32:343-345. <https://doi.org/10.1097/01.mpa.0000220857.55378.7b>
8. Funnell IC, Bornman PC, Weakley SP, Terblanche J, Marks IN. Obesity: an important prognostic factor in acute pancreatitis. *Br J Surg*. 1993;80:484-486. <https://doi.org/10.1002/bjs.1800800426>
9. Gloor B, Miller CA, Wormi M, Martignoni ME, Uhl W, Bichler MW. Late mortality in patients with severe acute pancreatitis. *Br J Surg*. 2011;88:975-979. <https://doi.org/10.1046/j.0007-1323.2001.01813.x>
10. Halonen KI, Leppaniemi AK, Puolakkainen PA, Lundin JE, Kempainen EA, Hietaranta AJ, Haapiainen RK et al. Severe acute pancreatitis: prognostic factors in 270 consecutive patients. *Pancreas*. 2000;21:266-271. <https://doi.org/10.1097/00006676-200010000-00008>
11. Johnson CD, Toh SKC, Campbell MJ. Combination of APACHE-II score and an obesity score (APACHE-O) for the prediction of severe acute pancreatitis. *Pancreatol*. 2004;4:1-6. <https://doi.org/10.1159/000077021>
12. Karimgani I, Porter KA, Langevin RE, Banks PA. Prognostic factors in sterile pancreatic necrosis. *Gastroenterology*. 1992;103:1636-1640. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(92\)91189-B](https://doi.org/10.1016/0016-5085(92)91189-B)
13. Khatua B, El-Kurdi B, Singh VP. Obesity and pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2017;33(5):374-382. <https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000386>
14. Lankisch PG, Schirren CA. Increased body weight as a prognostic parameter for complications in the course of acute pancreatitis. *Pancreas*. 1990;5:626-629. <https://doi.org/10.1097/00006676-199009000-00021>

15. Larvin M, McMahon MJ. APACHE-II score for assessment and monitoring of acute pancreatitis. *Lancet*. 1989;11:201-205. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(89\)90381-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(89)90381-4)
16. Martinez J, Sanchez-Paya J, Palazon JM, Aparicio JR, Pico A, Perez Mateo M. Obesity: a prognostic factor of severity in acute pancreatitis. *Pancreas*. 1999;19:15-20. <https://doi.org/10.1097/00006676-199907000-00002>
17. Martinez J, Sanchez-Paya J, Palazon JM, Suazo-Barahona J, Robles-Dnaz G, Perez-Mateo M. Is obesity a risk factor in acute pancreatitis? A meta-analysis. *Pancreatology*. 2004;4:42-46. <https://doi.org/10.1159/000077025>
18. Mery CM, Rubio V, Duarte-Rojo A, Suazo-Barahona J, Pellez-Luna M, Milke P, Robles-Diaz G. Android fat distribution as predictor of severity in acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2012;2:543-549. <https://doi.org/10.1159/000066099>
19. Mortelet KJ, Wiesner W, Intriere L, Shankar S, Zou KH, Kalantari BN et al. A Modified CT Severity Index for Evaluating Acute Pancreatitis: Improved Correlation with Patient Outcome. *AJR Am J Roentgenol*. 2004;183(5):1261-1265. <https://doi.org/10.2214/ajr.183.5.1831261>
20. Navina S, Acharya C, DeLany JP et al. Lipotoxicity causes multisystem organ failure and exacerbates acute pancreatitis in obesity. *Sci Transl Med*. 2011;3:107-110. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3002573>
21. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 2000;894:i-xii. 1-253.
22. Papachristou GI, Papachristou DJ, Avula H, Slivka A, Whitcomb DC. Obesity increases the severity of acute pancreatitis: performance of APACHE-O score and correlation with the inflammatory response. *Pancreatology* 2006;6:279-285. <https://doi.org/10.1159/000092689>
23. Pitha J, Kovar J, Blahova T. Fasting and nonfasting triglycerides in cardiovascular and other diseases. *Physiol Res*. 2015;64(3 Suppl):323-330.
24. Porter KA, Banks PA. Obesity as a predictor of severity in acute pancreatitis. *Int J Pancreatol*. 2001;10:247-252.
25. Saisho Y, Butler AE, Meier JJ et al. Pancreas volumes in humans from birth to age one hundred taking into account sex, obesity, and presence of type-2 diabetes. *Clin Anat*. 2007;20:933-942. <https://doi.org/10.1002/ca.20543>
26. Schaffler A, Hamer O, Dickopf J. Admission resistin levels predict peripancreatic necrosis and clinical severity in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:2474-2484. <https://doi.org/10.1038/ajg.2010.278>
27. Sekimoto M, Takada T, Kawarada Y et al. JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: epidemiology, etiology, natural history, and outcome predictors in acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2006;13:10-24. <https://doi.org/10.1007/s00534-005-1047-3>
28. Sharma A, Muddana V, Lamb J, Greer J, Papachristou GI, Whitcomb DC. Low serum adiponectin levels are associated with systemic organ failure in acute pancreatitis. *Pancreas*. 2009;38:907-912. <https://doi.org/10.1097/MPA.0b013e3181b65bbe>
29. Smeets XJNM, Knoester I, Grooteman KV, Singh VK, Banks PA, Papachristou GI et al. Dutch Pancreatitis Study Group. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2019;31(3):316-322. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000001300>
30. Suazo-Barahona J, Carmona-Sanchez R, Robles-Diaz G et al. Obesity: a risk factor for severe acute biliary and alcoholic pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2008;93:1324-1328. [https://doi.org/10.1016/S0002-9270\(98\)00323-2](https://doi.org/10.1016/S0002-9270(98)00323-2)
31. Suazo-Barahona J, Carmona-Sanchez R, Robles-Diaz G, Milke-Garcia P, Vargas-Vorackova F, Uscanga-Dominguez L et al. Obesity: a risk factor for severe acute biliary and alcoholic pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 1998;93:1324-1328. [https://doi.org/10.1016/S0002-9270\(98\)00323-2](https://doi.org/10.1016/S0002-9270(98)00323-2)
32. Talamini G, Bassi C, Falconi M, Sartori N, Frulloni L, Di Francesco V, Vesentini S, Pederzoli P, Cavallini G: Risk of death from acute pancreatitis. Role of early, simple 'routine' data. *Int J Pancreatol*. 2006;19:15-24. <https://doi.org/10.1007/BF02788371>
33. Toh SK, Walters CD, Johnson CD. APACHEO a new predictor of severity in acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 2006;110:A437.
34. Tsai CJ. Is obesity a significant prognostic factor in acute pancreatitis? *Di Dis Sci*. 1998;43:2251-2254. <https://doi.org/10.1023/A:1026666622394>
35. Vidarsdottir H, Moller PH, Thorarinsdottir H, Bjornsson ES. Acute pancreatitis: a prospective study on incidence, etiology, and outcome. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2013;25:1068-1075. <https://doi.org/10.1097/MEG.0b013e3283640fc8>
36. Vipperla K, Somerville C, Furlan A et al. Clinical profile and natural course in a large cohort of patients with hypertriglyceridemia and pancreatitis. *J Clin Gastroenterol*. 2017;51:77-85. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000579>
37. Xin MJ, Chen H, Luo B, Sun JB. Severe acute pancreatitis in the elderly: etiology and clinical characteristics. *World J Gastroenterol*. 2008;14:2517- 2521. <https://doi.org/10.3748/wjg.14.2517>

Стаття надійшла до редакції журналу 06.09.2019 р.

Особливості клінічних показників, перебігу та ускладнень гострого панкреатиту у хворих із коморбідним ожирінням

А. Б. Кебкало, О. В. Ткачук, А. О. Рейті

Вступ. Ожиріння вважається глобальною проблемою людства третього тисячоліття, викликаючи безліч супутніх хвороб. Зокрема, у пацієнтів із ожирінням зростає ризик виникнення гострого панкреатиту. Як відомо, гострий панкреатит – це запальне ураження підшлункової залози. Люди з ожирінням мають потенційно гірший прогноз щодо перебігу хвороби та виникнення ускладнень.

Мета. З'ясувати особливості клінічних показників, перебігу та ускладнень гострого панкреатиту у хворих із коморбідним ожирінням.

Матеріали й методи. Проведено ретроспективне дослідження 482 історій хвороб пацієнтів із діагнозом гострий панкреатит, що проходили лікування на базі КЗ КОР «Київська обласна клінічна лікарня» з 1 січня 2011 р. по 2 лютого 2019 р. Отриману інформацію статистично оброблено в програмі Excel 2010, описовим методом за допомогою відносних, абсолютних чисел, середньоквадратичних відхилень та їх похибок. Вивчали кореляційний зв'язок між змінними за допомогою критерію ксі-квадрата (χ^2). Тестування значимості різниці між двома незалежними групами проводили за допомогою t-критерію Стьюдента.

Результати. Із 482 пацієнтів 260 (54,0 %) мали ожиріння (досліджувана група). До контрольної групи відібрали 222 (46,0 %) пацієнтів із нормальною масою тіла. Пацієнти з ожирінням мали вищий середній показник віку ($55,4 \pm 9,4$ року, $p = 0,01$), статистично більший відсоток випадків важкого перебігу гострого панкреатиту (85 (32,7 %) і 16 (7,2 %); $p = 0,01$). Констатовано зростання відсотка перебігу важкого панкреатиту у пацієнтів зі збільшенням маси тіла від 10,20 до 53,93 % ($p = 0,03$). Пацієнти із ожирінням довше перебували в стаціонарі. Крім цього, вони вдвічі довше перебували у відділенні реанімації та інтенсивної терапії (ВРІТ) ($5,8 \pm 0,8$ і $2,7 \pm 0,5$ ліжко-дня; $p = 0,01$). Дослідження підтвердили, що основною причиною смерті ставали виникнення прогресуючої поліорганної недостатності 30 (6,3 %), тромбоемболія легеневої артерії – 15 (3,1 %) та ДВЗ-синдром 18 (3,7 %).

Висновки. Наявність ожиріння у пацієнтів передбачає високий ризик розвитку тяжкого перебігу гострого панкреатиту, цей ризик зростає зі збільшенням індексу маси тіла. Крім цього, у пацієнтів із ожирінням вищі показники ліжко-дня в стаціонарі та у ВРІТ, що збільшує загальну суму витрат на лікування та спонукає розробити алгоритм, який буде економічно вигідним. Високий показник смертності серед пацієнтів із ожирінням вимагає удосконалення алгоритму лікування.

Ключові слова: ожиріння, гострий панкреатит.

Peculiarities of Clinical Indices, Duration and Complication of Acute Pancreatitis in Patients with Comorbid Obesity

A. Kebkalo, O. Tkachuk, A. Reiti

Introduction. Obesity is considered a global problem of humanity of the third millennium. According to the World Health Organization, obesity is an epidemic non-infectious disease. About 30.0 % of the planet's population is overweight or obese. This indicator is progressively increasing, because there is no country in the world where this disease is not registered. Obesity can cause a lot of concomitant diseases. It is not surprising that in patients with obesity the risk of developing acute pancreatitis increases.

It is known that acute pancreatitis is an inflammatory disease of the pancreas. People with obesity have a potentially worse prognosis for the course of the disease and the development of complications. Available studies indicate a direct correlation between enlargement of parapancreatic tissue in patients with acute pancreatitis and body mass index (BMI) increase.

The aim of the study is to find out the features of clinical indicators, course and complications of acute pancreatitis in patients with comorbid obesity.

Materials and methods. In our work, we used a retrospective analysis. We have analyzed medical documentation of 567 patients, diagnosed with acute pancreatitis and treated at the "Kyiv Regional Clinical Hospital" from January 1, 2011 to February 2, 2019. The acute pancreatitis was diagnosed based on the criteria: pain in the epigastrium, nausea or vomiting within 48 hours prior to ingestion and increase in blood amylase more than triple. The study included patients who originally contacted the hospital. Patients with repeated cases of acute pancreatitis or exacerbation of chronic pancreatitis have been excluded from the study. Diagnosis of acute pancreatitis was confirmed by additional instrumental tests: ultrasound and computer tomography. Patients under the age of 18 years, those who were not examined fully and patients with oncological pathology were also excluded from the study. 85 patients were excluded from the study by matching exclusion criteria and 482 patients were analyzed in this study. Anthropometric examination was performed for all parameters, including sex, age, weight (kg), height (m), abdominal circumference (cm). Next concomitant diseases noted in analyzed patients medical records: diabetes type II (CD), arterial hypertension, dyslipidemia, chronic kidney disease, cardiovascular system diseases. Initially, for admitted patients a general blood test, a biochemical assay, the bacterioscopy of liquids, and a measurement of blood pressure were performed.

Biliary etiology of acute pancreatitis was confirmed by the presence of concretions according to the results of ultrasound, computer tomography, or magnetic resonance cholangiopancreatography, as well as increased cholestatic enzymes (alkaline phosphatase, gamma-glutamyl trespeptidase). Alcohol genesis of the disease was concluded by the presence of alcohol and the absence of concretions, metabolic disorders (hypertriglyceridemia, hypercalcemia) or other causes that could cause acute pancreatitis (trauma, medicines, etc.).

The initial assessment of the prognostic severity of the disease was calculated according to APACHEII. The scale of assessment included 12 physiological indicators, age and health scores that were translated and summed up. The score equal to or greater than 8 predicted a more severe course of the disease. The CT severity index was also calculated on the basis of computed tomography of the abdominal cavity with intravenous contrast after 7 days of hospitalization. The severity index of CT is the sum of pancreatic inflammation points (Baltazar scale from 0 to 4) and pancreatic necrosis (from 0 to 6). The total score ranges from 0 to 10, respectively: up to 3 points - mild course, 4-6 points - moderate flow, 7 or more - severe course of acute pancreatitis. The obtained data were statistically processed in Excel 2010 using a descriptive method with relative, absolute numbers, mean square deviations and their errors. A correlation relationship between variables was studied using Pearson's criterion (R^2). The significance differences between the two independent groups were calculated using Students t-criterion.

Results. In our study we had 482 patients, 260 patients (54.0 %) had obesity (the study group), for comparison, a control group of patients with normal body weight was chosen, the total number of which was 222 (46.0 %) patients. Obesity patients had a higher average age (55.4 ± 9.4 years, $p = 0.01$), also they had statistically greater percentage of severe cases of acute pancreatitis (85 (32.7 %) vs 16 (7.2 %); $p = 0.01$). We note the increase in the percentage of the course of severe pancreatitis in patients with weight gain from 10.20 % to 53.93 % ($p = 0.03$). Obesity patients had the longer bed-days in the hospital than in patients with normal body weight. In addition, they observed an increase of twice the bed in the reanimation and intensive care unit (5.8 ± 0.8 vs 2.7 ± 0.5 days, $p = 0.01$). When investigating the mortality rate, it should be noted that the main cause of death was the progression of organ failure of 30 (6.3 %), pulmonary embolism (TB) - 15 (3.1 %) and DIC 18 (3.7 %).

Conclusions. The presence of obesity in patients involves a high risk of severe acute pancreatitis, this risk increases with an increase in the body mass index. In addition, obese patients are provided with a higher bed-day in-patient and in-patient-care settings, which increases the total cost of treatment and requires a cost-effective algorithm in the future. A high mortality rate in obese patients requires improved treatment algorithm.

Keywords: obesity, acute pancreatitis.



**О. П. Фаюра², М. О. Старикович¹,
О. О. Абрагамович², М. О. Абрагамович²,
Р. С. Стойка¹, Ю. Я. Кіт¹**

¹Відділ регуляції проліферації і апоптозу клітин
Інституту клітинної біології НАН України, м. Львів

²Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького

Спектр ізоформ кортактину в сечі хворих на цироз печінки та їх діагностична цінність як потенційного молекулярного маркера його тяжкості

Вступ. Неінвазивні методи досліджень клінічного стану організму людини набули широкого застосування у медицині як діагностичні та прогностичні тести. Оскільки білковий склад сечі людини тісно асоційований із особливістю функціонування біологічних систем, його якісні та кількісні характеристики є перспективними маркерами контролю різноманітних процесів у організмі [10].

Важливим джерелом пошуку білкових маркерів слугують результати детальної протеоміки (двовимірного електрофорезу білків з наступною мас-спектрометрією) сечі людини залежно від хвороби. Нещодавно під час аналізу білків сечі у хворих на рак молочної залози серед 12 нових білків був виявлений білок SRC8 (субстрат протеїнкінази родини Sarc, або кортактин) [8]. Кортактин належить до білків цитоскелета, асоційованих із актинами, і залучений у процеси утворення ламелоподій, інвадоподій, актинових підклітинних протрузій, асоційованих із деградацією позаклітинного матриксу, а отже, міграції клітин, інвазії пухлини, ендцитозу, міжклітинної взаємодії, діapedезу лейкоцитів і функціонування ендотеліального бар'єра [5–7, 9, 12]. Зокрема, відомо, що дія прооксиданта – пероксиду водню (H_2O_2) – на ендотеліальні клітини пупкової вени людини спричиняє серію внутрішньоклітинних подій, включаючи реорганізацію цитоскелета актину, порушення будови цитоплазми, мембранний блейбінг (утворення бульбашок) і протеїново-тирозинове фосфорилування кортактину, ступінь якого корелює з утворенням мембранних блейбів, зумовлюючи зміну будови ендотеліальних клітин і ендотеліальну дисфункцію [11, 14]. Оксидативний стрес, будучи важливим чинником виникнення ендотеліальної дисфункції, є важливим патогенетичним механізмом виникнення цирозу печінки (ЦП) [15], який часто спостерігається у людей

працездатного віку, призводить до значного зниження якості життя, стійкої втрати працездатності та смерті, що їх часто зумовлюють позапечінкові синтропічні коморбідні ураження [1–3]. Із огляду на це, ми припустили, що в сечі хворих на ЦП різної етіології можуть бути молекулярні форми кортактину різного походження.

Мета дослідження. Дослідити спектр ізоформ кортактину в сечі хворих на ЦП та їх діагностичну цінність як потенційного молекулярного маркера його тяжкості.

Матеріали й методи дослідження. Отримавши письмову згоду на проведення обстеження згідно з принципами Гельсінкської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину та відповідних законів України, в рандомізований спосіб із попередньою стратифікацією за наявністю ЦП обстежено 12 хворих (жінки – 41,7 %, чоловіки – 58,3 %) віком $54,8 \pm 2,5$ року, які лікувалися у Львівському обласному гепатологічному центрі, створеному на базі кафедри внутрішньої медицини № 1 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького та гастроентерологічного відділу Комунального некомерційного підприємства Львівської обласної ради «Львівська обласна клінічна лікарня». Хворим проведено комплексне клінічно-лабораторне та інструментальне обстеження всіх органів і систем відповідно до вимог сучасної медицини (згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я України від 28.12.2009 р. № 1051 «Про надання медичної допомоги хворим гастроентерологічного профілю», Наказом № 433 від 03.07.2006 р.), на основі результатів якого і поставлено остаточний діагноз. Із цих хворих на ЦП сформовано дослідну групу (ДГ). У шести хворих ЦП був токсико-аліментарного генезу, у одного – С-вірусного, у двох – пер-

винний біліарний, у двох – токсико-аліментарного +С-вірусного, у одного – аутоімунного+токсико-аліментарного. Серед них у восьми хворих виявлено ЦП класу С за Ч. Г. Чайлд – Р. Н. П'ю (тяжкий), у трьох – класу В за Ч. Г. Чайлд – Р. Н. П'ю (середньотяжкий), у одного – класу А за Ч. Г. Чайлд – Р. Н. П'ю (легкий). Контрольну групу (КГ) сформовано з 10 практично здорових осіб відповідних статі й віку, які теж підписали інформовану згоду на проведення обстеження.

У всіх обстежених хворих ДГ і практично здорових осіб КГ забрано по 10,0 мл ранкової порції сечі натще.

Для виявлення кортактину 1,0 мл свіжої сечі центрифугували упродовж 5 хв за 10000 g. До 200,0 мкл надосадової рідини додавали 800,0 мкл ацетону й інкубували упродовж 18 год за $-20,0^{\circ}\text{C}$. Білки осаджували центрифугуванням упродовж 10 хв за 10000 g. Осад висушували та розчиняли у дистильованій воді. Білки розділяли за допомогою SDS-електрофорезу з наступним вестерн-блот аналізом із застосуванням моноклональних антитіл зі спорідненістю до кортактину людини (RD system biotechne каталожний номер – MAV6096).

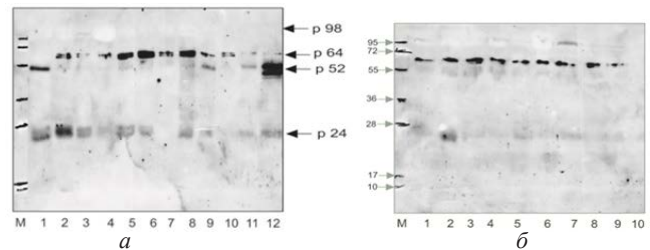
Отримані препарати білків сечі розділяли SDS-електрофорезом у 12,0% PAG [13], переносили з гелю на нітроцелюлозну мембрану для проведення вестерн-блот аналізу. Мембрани блокували (1 год. за $20,0^{\circ}\text{C}$) 5,0% знежиреним молоком у забуференому фізіологічному розчині (ЗФР), що містить 0,05 % Tween-20. Мембрани промивали ЗФР-Tween-20 тричі по 5 хв, потім інкубували впродовж 18 хв за $4,0^{\circ}\text{C}$ із моноклональними антитілами до кортактину. Для ідентифікації імунореактивних білків використовували кон'югати пероксидази хрому з антитілами козла проти імуноглобулінів субкласу Ig G миші у розведенні 1:10000. Імунореактивні білки виявили хемілюмінесцентним аналізом.

Статистичне опрацювання інформації проводили за допомогою програми Microsoft Office Excel 2010, оцінюючи достовірність виявлених змін із застосуванням парного критерію Стьюдента (В. С. Госсета) (різницю вважали вірогідною за $p < 0,05$).

Діагностичну чутливість білка визначали за діагностичною специфічністю, прогностичною значимістю позитивних і негативних результатів, діагностичною ефективністю показника [4].

Результати дослідження та їх обговорення. Результати дослідження 12 зразків сечі хворих на ЦП ДГ і 10 зразків сечі здорових осіб КГ за допомогою вестерн-блот аналізу з використанням моноклональних антикортактинових антитіл представлені на рисунку.

Дослідження спектра імунологічно реактивних білків у зразках сечі 12 хворих на ЦП показало, що у 9 хворих є поліпептид із молекулярною масою 64,0 кДа (рисунк, а, доріжки 2–9), у 4 осіб – білок із молекулярною масою 52,0 кДа (рисунк, а, доріжки 1, 9, 11, 12), у 8 – білок молекулярною масою 24,0 кДа (рисунк, а, доріжки 1–3, 5, 6, 8, 11, 12).



Вестерн-блот аналіз білків сечі хворих на ЦП ДГ (а) і здорових людей КГ (б) з використанням моносспецифічних антикортактинових антитіл (Aviva System Biology).

У здорових осіб КГ імунологічно споріднені з кортактином поліпептиди є з молекулярною масою 98,0, 64,0 і 24,0 кДа. Водночас 9 із 10 зразків сечі здорових людей містили білок із молекулярною масою 64,0 кДа (рисунк, б, доріжки 1–9). Окрім цього білка в одному зі зразків виявлено імунореактивний білок із молекулярною масою 24,0 кДа (рисунк, б, доріжка 2), а в іншому – білок із молекулярною масою 98,0 кДа (рисунк, б, доріжка 7) (див. таблицю).

Характеристика ізоформ кортактину в сечі хворих на цироз печінки дослідної групи та здорових осіб контрольної групи (n, %)

Група	Молекулярні маси ізоформ кортактину			
	24,0 кДа	52,0 кДа	64,0 кДа	98,0 кДа
Дослідна (n = 12)	8 (66,7 %)	4 (33,3 %)	9 (75,0 %)	0 (0,0 %)
Контрольна група (n = 10)	1 (10,0 %)	0 (0,0 %)	9 (90,0 %)	1 (10,0 %)

Порівняльний аналіз отриманих результатів показав, що білок із молекулярною масою 24,0 кДа, виявлений у восьми хворих на ЦП (рисунк, а, доріжки 1–, 5, 6, 8, 11, 12), спостерігається лише в одному з 10 зразків сечі осіб КГ (рисунк, б, доріжка 2), поліпептид із молекулярною масою 64,0 кДа – у дев'яти хворих ДГ (рисунк, а, доріжки 2–9) і дев'яти осіб КГ (рисунк, б, доріжки 1–9), білок із молекулярною масою 98,0 кДа не виявлено у сечі жодної особи ДГ та лише в одній особі КГ (рисунк, б, доріжка 7), білок із молекулярною масою 52,0 кДа – у чотирьох хворих ДГ (рисунк, а, доріжки 1, 9, 11, 12) і в жодній особі КГ.

Білок із молекулярною масою 52,0 кДа, виявлений у хворих ДГ, не фіксували в сечі жодної особи КГ. У чотирьох хворих, у сечі яких ідентифіковано білок із молекулярною масою 52,0 кДа, ЦП був у стадії декомпенсації, клас С за критеріями Ч. Г. Чайлд – Р. Н. П'ю, на підставі чого можна припустити, що поява цього протеїну в сечі може бути асоційована з наростанням тяжкості ЦП. Діагностична чутливість показника – 33,3 %, діагностична специфічність – 100,0 %, прогностична значимість позитивних результатів – 100,0 %, прогностична значимість негативних результатів – 55,6 %, діагностична ефективність показника – 63,6 %.

Блок із молекулярною масою 24,0 кДа, достовірно частіше виявляли у хворих ДГ (вісім хворих), ніж у осіб КГ (одна особа; $p = 0,0039$). Діагностична чутливість показника – 66,7 %, діагностична специфічність – 90,0 %, прогностична значимість позитивних результатів – 88,7 %, прогностична значимість негативних результатів – 69,2 %, діагностична ефективність показника – 77,3 %. Серед восьми хворих ДГ у шести був ЦП у стадії декомпенсації, клас С за критеріями Ч. Г. Чайлд – Р. Н. П'ю, у двох – у стадії субкомпенсації, клас В за критеріями Ч. Г. Чайлд – Р. Н. П'ю.

Діагностична чутливість білка з молекулярною масою 64,0 кДа – 75,0 %, діагностична специфічність – 10,0 %, прогностична значимість позитивних результатів – 50,0 %, прогностична значимість негативних результатів – 25,0 %, діагностична ефективність показника – 45,5 %. Достовірність між показниками ДГ і КГ не виявлено ($p = 0,3726$).

Діагностична чутливість білка з молекулярною масою 98,0 кДа – 0,0 %, діагностична специфічність – 90,0 %, прогностична значимість позитивних результатів – 0,0 %, прогностична значимість негативних результатів – 42,9 %, діагностична ефективність показника – 40,9 %.

Скринінг вмісту білків сечі хворих на ЦП і здорових людей за допомогою вестерн-блот аналізу з використанням комерційних моноклональних антитіл до людського кортактину дав змогу ідентифікувати різні молекулярні форми цього білка в сечі хворих на ЦП і здорових людей. Це свідчить про те, що розподіл молекулярних ізоформ кортактину в сечі може мати діагностичне і/або прогностичне значення у хворих на ЦП. Зокрема, поява протеїнів із молекулярними масами 24,0 і 52,0 кДа у сечі може бути асоційована з наростанням тяжкості ЦП.

Як приклад подаємо короткий опис клінічних випадків – здорової людини, а також хворих класів А, В, С за критеріями Ч. Г. Чайлд – Р. Н. П'ю з діагнозами, поставленими відповідно до рекомендацій М. Абрагамович et al. [1].

Здоровий. Чоловік, 40 років, працює. За результатами об'єктивного обстеження (інформації з анамнезу життя, алергологічного, спадкового анамнезів, фізикального обстеження) – практично здоровий. Забір сечі для дослідження проведено 31.01.2018 р. Під час дослідження у сечі виявлено білок із молекулярною масою 64,0 кДа.

Хворий 1. Чоловік, 59 років, не працює. ЦП діагностовано у віці 59 років, після двох років уживання алкоголю. Під час обстеження скаржився на ниючий біль у правому підребер'ї, швидку втомлюваність. Із анамнезу життя відомо, що хронічних хвороб не має, упродовж 10 років палить, спадковий і алергологічний анамнези не обтяжені. За результатами комплексного клінічно-лабораторного та інструментального обстеження поставлено діагноз: «Цироз печінки: токсико-аліментарної етіології, із ураженням кровотворної системи (анемія: легкого ступеня, тромбоцитопенія), стадія компенсації, з поступовим наростанням тяж-

кості процесу, клас А за Ч. Г. Чайлд – Р. Н. П'ю; недостатність травлення: I ступеня». Забір сечі для дослідження проведено 31.01.2018 р. Під час дослідження у сечі виявлено білок із молекулярною масою 64,0 кДа.

Хворий 2. Чоловік, 51 рік, не працює. ЦП діагностовано у віці 51 рік після п'ятирічного вживання алкоголю. Під час обстеження фіксували збільшення живота в розмірах, загальну слабкість. Із анамнезу життя відомо, що хронічних хвороб не має, спадковий і алергологічний анамнези не обтяжені. За результатами комплексного клінічно-лабораторного та інструментального обстеження поставлено діагноз «Цироз печінки: змішаної (токсико-аліментарної, гепатит С-вірусної) етіології, портальна гіпертензія: I ступеня (набряково-асцитичний синдром), із ураженням кровотворної системи (анемія: легкого ступеня, тромбоцитопенія), гепатолієнальним синдромом, зі швидким наростанням тяжкості процесу, стадія субкомпенсації, клас В за Ч. Г. Чайлд – Р. Н. П'ю; недостатність травлення: I ступеня». Забір сечі для дослідження проведено 06.02.2018 р. Під час дослідження у сечі виявлено білки з молекулярною масою 24,0 і 64,0 кДа.

Хворий 3. Чоловік, 54 роки, не працює. ЦП діагностовано у 54 роки, після 15-річного вживання алкоголю. Через сім місяців у хворого під час обстеження фіксували збільшення живота в розмірах, загальну слабкість, задишку під час звичайного фізичного навантаження, свербіж шкіри, сухість у роті. Із анамнезу життя відомо, що сім місяців тому у пацієнта виявлено гепатит С-вірусну інфекцію. За результатами комплексного клінічно-лабораторного та інструментального обстеження поставлено діагноз: «Цироз печінки: змішаної (токсико-аліментарної, гепатит С-вірусної (фаза реплікації вірусу)) етіології, портальна гіпертензія II ступеня (набряково-асцитичний синдром, варикозне розширення вен стравоходу: I ступеня), з ураженням системи кровотворення (анемія: легкого ступеня), сечовидільної системи (гепаторенальний синдром: II тип), зі швидким наростанням тяжкості процесу, стадія декомпенсації, клас С за Ч. Г. Чайлд – Р. Н. П'ю; недостатність травлення: I ступеня». Забір сечі для дослідження проведено 31.01.2018 р. Під час дослідження у сечі виявлено білки з молекулярною масою 24,0 і 52,0 кДа.

У всіх хворих на час забору сечі для дослідження спостерігалось погіршення перебігу ЦП. У одного ЦП був алкогольний генезу, у двох – змішаного (алкогольного та гепатит С-вірусного).

Висновки. Дослідження вмісту білків у сечі за допомогою вестерн-блот аналізу з використанням комерційних антитіл до людського кортактину дало змогу ідентифікувати різні молекулярні форми пептидів, які відрізняються у хворих на цироз печінки різної етіології та у здорових людей. Лише в сечі хворих (клас С за критеріями Ч. Г. Чайлд – Р. Н. П'ю) дослідної групи ідентифікований білок із молекулярною масою 52,0 кДа, білок із молекулярною масою

24,0 кДа достовірно частіше був виявлений у дослідній групі, ніж у контрольній ($p = 0,0039$). Збільшення частоти виявлення протеїнів із молекулярною масою 24,0 кДа та поява протеїнів із молекулярною масою

52,0 кДа у сечі можуть бути асоційовані з виникненням декомпенсованої стадії цирозу печінки. Оцінка їх діагностичної цінності потребує подальших досліджень.

Список літератури

1. Абрагамович МО, Абрагамович ОО. Класифікація цирозу печінки: ретроспективний погляд на проблему та сучасне її вирішення з урахуванням синтропічних ко- та поліморбідних уражень хворого. Медицина транспорту України. 2013;2(46):10–16 (Abrahamovych M, Abrahamovych O. Classification of liver cirrhosis: retrospective view on a problem and its modern solution taking into account the syntropic co- and polymorbide lesions of the patient. Medicine of Ukrainian Transport. 2013;2(46):10-16).
2. Абрагамович ОО, Фаюра ОП, Абрагамович УО. Коморбідність: сучасний погляд на проблему; класифікація (повідомлення перше). Львівський клінічний вісник. 2015;4(12):56–64 (Abrahamovych O, Fayura O, Abrahamovych U. Comorbidity: a Modern View on the Problem; Classification (first notice). Lviv Clinical Bulletin. 2015;4(12):56-64). <https://doi.org/10.25040/lkv2015.04.056>
3. Абрагамович ОО, Фаюра ОП, Абрагамович УО. Коморбідність: сучасний погляд на проблему; класифікація (повідомлення друге). Львівський клінічний вісник. 2016;1(13):31–39 (Abrahamovych O, Fayura O, Abrahamovych U. Comorbidity: a Modern View on the Problem; Classification (second notice). Lviv Clinical Bulletin. 2016;1(13):31-39). <https://doi.org/10.25040/lkv2016.01.031>
4. Андерс А, Стефан Н. Введение в современную эпидемиологию = Introduction to modern epidemiology. МатиРаху; пер. с англ. И. Боня. Таллинн: Ин-т эксперим. и клин. медицины (Эстония), Дат. противорак. о-во, 1996. 122 с. (Anders Album, Stefan Norrel. Introduction to modern epidemiology. Maty Rahu; per. from english I. Bonya. Tallinn: Institute of Experiments. and Clinic. Medicine (Estonia), Dates. 1996. 122 p.)
5. Chen XM, Huang BQ, Splinter PL, Cao H, Zhu G, McNiven MA et al. Cryptosporidium parvum invasion of biliary epithelia requires host cell tyrosine phosphorylation of cortactin via c-Src. Gastroenterology. 2003;125:216-228. [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(03\)00662-0](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(03)00662-0)
6. Cosen-Binker LI, Kapus A. Cortactin: the gray eminence of the cytoskeleton. Physiology (Bethesda). 2006;21:352-361. <https://doi.org/10.1152/physiol.00012.2006>
7. Dudek SM, Jacobson JR, Chiang ET, Birukov KG, Wang P, Zhan X et al. Pulmonary endothelial cell barrier enhancement by sphingosine 1-phosphate: roles for cortactin and myosin light chain kinase. J Biol Chem. 2004;279:24692-24700. <https://doi.org/10.1074/jbc.M313969200>
8. Gajbhiye A, Dabhi R, Taunk K, Vannuruswamy G, Roy Choudhury S, Adhav R et al. Urinary proteome alterations in HER2 enriched breast cancer revealed by multipronged quantitative proteomics. Proteomics. 2016;16:2403-2418. <https://doi.org/10.1002/pmic.201600015>
9. García Ponce A, Citalán Madrid AF, Vargas Robles H, Chánez Paredes S, Nava P, Betanzos A et al. Loss of cortactin causes endothelial barrier dysfunction via disturbed adrenomedullin secretion and actomyosin contractility. Sci Rep. 2016;6:29003. <https://doi.org/10.1038/srep29003>
10. Hu S, Loo JA, Wong DT. Human body fluid proteome analysis. Proteomics. 2006;6(23):6326-6353. <https://doi.org/10.1002/pmic.200600284>
11. Li Y, Liu J, Zhan X. Tyrosine phosphorylation of cortactin is required for H₂O₂-mediated injury of human endothelial cells. J Biol Chem. 2000;275(47):37187-37193. <https://doi.org/10.1074/jbc.M005301200>
12. MacGrath SM, Koleske AJ. Cortactin in cell migration and cancer at a glance. J Cell Sci. 2012;125(Pt 7):1621-1626. <https://doi.org/10.1242/jcs.093781>
13. Selevsek N, Matondo M, Sanchez Carbayo M, Aebbersol R, Domon B. Systematic quantification of peptides/proteins in urine using selected reaction monitoring. Proteomics. 2011;11:1135-1147. <https://doi.org/10.1002/pmic.201000599>
14. Shentu TP, He M, Sun X, Zhang J, Zhang F, Gongol B. AMPK and SIRT1 Coregulation of Cortactin Contributes to Endothelial Function. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2016;36(12):2358-2368. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.116.307871>
15. Shepard BD, Tuma PL. Alcohol-induced alterations of the hepatocyte cytoskeleton. World J Gastroenterol. 2010;16(11):1358-1365. <https://doi.org/10.3748/wjg.v16.i11.1358>

Стаття надійшла до редакції журналу 03.04.2019 р.

Спектр ізоформ кортактину в сечі хворих на цироз печінки та їх діагностична цінність як потенційного молекулярного маркера його тяжкості

О. П. Фаюра, М. О. Старикович, О. О. Абрагамович, М. О. Абрагамович,
Р. С. Стойка, Ю. Я. Кіт

Вступ. Неінвазивні методи досліджень клінічного стану організму людини широко застосовуються у медицині як діагностичні та прогностичні тести. Оскільки білковий склад сечі людини тісно асоційований із особливістю функціонування біологічних систем, його якісні та кількісні характеристики є перспективними маркерами контролю різноманітних процесів у організмі.

Мета. Дослідити спектр ізоформ кортактину в сечі хворих на цироз печінки (ЦП) та їх діагностичну цінність як потенційного молекулярного маркера його тяжкості.

Матеріали й методи. У рандомізований спосіб із попередньою стратифікацією за наявністю ЦП обстежено 12 хворих (жінки – 41,7 %, чоловіки – 58,3 %) віком $54,8 \pm 2,5$ року, які лікувалися у Львівському обласному гепатологічному центрі, створеному на базі кафедри внутрішньої медицини № 1 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького та гастроентерологічного відділу Комерційного підприємства Львівської обласної ради «Львівська обласна клінічна лікарня». Із цих хворих на ЦП сформовано дослідну групу (ДГ), їм проведено комплексне клінічно-лабораторне та інструментальне обстеження всіх органів і систем відповідно до вимог сучасної медицини. Контрольну групу (КГ) сформовано з 10 практично здорових осіб відповідних статі й віку. У всіх обстежених хворих ДГ і практично здорових осіб КГ забрано по 10,0 мл ранкової порції сечі натще, яку готували відповідно до методики, а згодом осаджували білки зі застосуванням ацетону у співвідношенні 1:6 і піддавали SDS-електрофорезу з подальшим вестерн-блот аналізом із використанням комерційних моноспецифічних антикортактинових антитіл.

Статистичне опрацювання інформації проводили за допомогою програми Microsoft Office Excel 2010 із оцінкою достовірності виявлених змін із використанням парного критерію Стьюдента (В. С. Госсета) (різницю вважали вірогідною за $p < 0,05$). Діагностичну чутливість білка визначали за діагностичною специфічністю, прогностичною значимістю позитивних результатів, прогностичною значимістю негативних результатів, діагностичною ефективністю показника.

Результати. Білок 24,0 кДа, ідентифікований у 8 хворих на ЦП, фіксували лише в одному з 10 зразків сечі осіб КГ, поліпептид із молекулярною масою 64,0 кДа – у 9 хворих ДГ і 9 осіб КГ, білок із молекулярною масою 98,0 кДа не виявлено у сечі жодної особи з ДГ та лише однієї особи з КГ, білок із молекулярною масою 52,0 кДа – у 4 хворих ДГ і в жодній особі КГ.

Білок із молекулярною масою 52 кДа, виявлений у хворих ДГ, не фіксували в сечі жодної особи КГ. Аналіз інформації про чотирьох хворих, у сечі яких ідентифіковано білок із молекулярною масою 52,0 кДа, показав, що у всіх ЦП був у стадії декомпенсації, клас С за критеріями Ч. Г. Чайлд – Р. Н. П'ю, звідки можна припустити, що поява цього протеїну в сечі може бути асоційована з наростанням тяжкості ЦП. Діагностична чутливість показника – 33,3 %, діагностична специфічність – 100,0 %, прогностична значимість позитивних результатів – 100,0 %, прогностична значимість негативних результатів – 55,6 %, діагностична ефективність показника – 63,6 %.

Білок із молекулярною масою 24 кДа достовірно частіше був виявлений у ДГ (8 осіб), ніж у КГ (1 особа) ($p = 0,0039$). Серед 8 пацієнтів ДГ у 6 був ЦП у стадії декомпенсації, клас С за критеріями Ч. Г. Чайлд – Р. Н. П'ю, у двох – у стадії субкомпенсації, клас В за критеріями Ч. Г. Чайлд – Р. Н. П'ю.

Висновки. Дослідження вмісту білків у сечі за допомогою вестерн-блот аналізу з використанням комерційних антитіл до людського кортактину дало змогу ідентифікувати різні молекулярні форми пептидів, які відрізняються у хворих на цироз печінки різної етіології та у здорових людей. Лише в сечі хворих (клас С за критеріями Ч. Г. Чайлд – Р. Н. П'ю) дослідної групи ідентифікований білок із молекулярною масою 52,0 кДа, білок із молекулярною масою 24,0 кДа достовірно частіше був виявлений у дослідній групі, ніж у контрольній ($p = 0,0039$). Збільшення частоти виявлення протеїнів із молекулярною масою 24,0 кДа та поява протеїнів із молекулярною масою 52,0 кДа у сечі можуть бути асоційовані з виникненням декомпенсованої стадії цирозу печінки. Оцінка їх діагностичної цінності потребує подальших досліджень.

Ключові слова: кортактин, цироз печінки, вестерн-блот аналіз, електрофорез, діагностика.

Spectrum of Cortactin Isoforms in the Urine of Patients with Liver Cirrhosis and Their Diagnostic Value as a Potential Molecular Marker of its Severity

O. Fayura, M. Starikovych, O. Abrahamovych, M. Abrahamovych,
R. Stoyka, Yu. Kit

Introduction. Non-invasive methods of research of the human organism clinical conditions have been widely used in medicine as a diagnostic and prognostic test. Since the protein content of human urine is closely related to the peculiarity of the functioning of biological systems, its qualitative and quantitative characteristics are promising markers for control of various processes in organism.

An important source of protein markers is the results of detailed proteomics (two-dimensional electrophoresis of proteins followed by mass spectrometry) of human urine, depending on the disease. Recently, the protein of SRC8 (Sarc family protein kinase substrate or cortactin) was detected among 12 new proteins in urine protein analyzes in breast cancer patients.

The aim of the study. To investigate the spectrum of cortactin isoforms in the urine of patients with liver cirrhosis (LC) and their diagnostic value as a potential molecular marker of its severity.

Materials and methods. In a randomized pre-stratified method, 18 patients (women - 41.7 %, males - 58.3 %) of 54.8 ± 2.5 years old who were treated at Lviv Regional Hepatological Center based on the department of Internal Medicine №1 of Danylo Halytsky Lviv National Medical University and Gastroenterological Department of the Communal Nonprofit Enterprise of the Lviv Regional Council "Lviv Regional Clinical Hospital". The experimental group (EG) was formed of 12 patients (100.0 %) with LC of different etiology (6 people (50.0 %) - toxic-alimentary, 1 (8.3 %) - C-viral, 2 (16.7 %) - primary biliary, 2 (16.7 %) - toxic-alimentary + C-viral, 1 (8.3 %) - autoimmune + toxic-alimentary. The control group (CG) was formed of 10 practically healthy persons of the corresponding age and gender. Patients were provided with a comprehensive clinical-laboratory and instrumental examination of all organs and systems in accordance with the requirements of modern medicine. In addition, 10.0 ml of urine morning portion was taken in all of the examined persons, it was prepared according to the procedure, and subsequently the proteins with acetone were precipitated in a ratio of 1:6 and subjected to SDS-electrophoresis followed by Western blot analysis using commercial monospecific anti-cortactin antibodies.

Statistical processing of information was carried out using programs Microsoft Office Excel 2010 with the estimation of the authenticity of the revealed changes using the Student's t-criterion (W. S. Gossett) (the difference was considered significant for $p < 0.05$). Diagnostic sensitivity of the certain protein was determined by the diagnostic specificity, prognostic significance of positive results, prognostic significance of negative results, and diagnostic effectiveness of the parameter.

Results. During the study of the spectrum of immunologically reactive proteins in urine specimens of 12 patients with LC it was found that 9 of 12 patients had polypeptide with a molecular weight of 64 kDa, 4 subjects - 52 kDa protein, 8 - 24 kDa protein. It also has been found that immunoglobulin-related cortactin polypeptides with a molecular weight of 98, 64 and 24 kDa were present in the CG - 9 out of 10 urine specimens of healthy people containing protein with molecular weight of 64 kDa, one - 24 kDa, one - 98 kDa.

According to the comparative analysis of the results obtained, it can be argued that 24 kDa protein found in 8 patients with LC was observed only in one of 10 urine specimens of the controls; 64 kDa polypeptide - in 9 persons of EG and 9 controls; 98 kDa - in nobody from the EG and only in the urine of one patient of the CG; 52 kDa protein - in 4 persons of EG and in nobody from the controls.

52 kDa protein, found in individuals of the EG, was not detected in the urine of any patient from the CG. After analyzing the information on 4 patients in whose urine 52 kDa protein was identified, it was found that in all LC was at the stage of decompensation (class C according to the criteria of C. H. G. Child - R. N. Pugh), in connection with which it can be assumed that the appearance of this protein in urine may be associated with the LC severity increase. 24 kDa protein was significantly more commonly found in the EG (8 persons - 6 patients had LC at the stage of decompensation, class C according to the criteria of C. H. G. Child - R. N. Pugh, in two - at the stage of subcompensation, class B according to the criteria of C. G. Child - R. N. Pugh) than in the CG (1 person) ($p = 0.0039$).

Conclusions. Investigation of protein content in urine using western blot analysis using commercial antibodies to human cortactin allowed the identification of various molecular forms of peptides that differ in patients with liver cirrhosis of different etiology and healthy persons: the protein with the molecular weight of 52 kDa was present only in the urine of the experimental group patients, 24 kDa polypeptide was significantly ($p = 0.0039$) more likely common in the experimental than in the control group. The increase of the detection rate of 24.0 kDa proteins and the appearance of 52.0 kDa proteins in the urine may be associated with the appearance of the decompensated stage of liver cirrhosis. However, the assessment of their diagnostic value needs the further research.

Keywords: cortactin, liver cirrhosis, western-blot analysis, electrophoresis, diagnostics.



**Д. В. Мартовицький, О. М. Шелест,
П. Г. Кравчун**

Харківський національний медичний університет

Вміст маркерів ангіогенезу інсуліноподібного фактора росту-1 та ендостатину у хворих на гострий інфаркт міокарда за наявності або відсутності коморбідного ожиріння

Вступ. Гострий інфаркт міокарда (ГІМ) призводить до складних змін структури ушкодженого та інтактного міокарда. Розширення лівого шлуночка і стоншення ушкодженої тканини є найбільш значущими структурними змінами, що підвищують ризик ускладнень. Одним із провідних механізмів загосення у хворих на ГІМ є зміна обміну речовин та інтенсивність ангіогенезу, що сприяє ремодельованню міокарда лівого шлуночка.

За наявності ожиріння порушується метаболізм, зокрема, настає гіперліпідемія, виникають цукровий діабет і гіпертонія, а також інші ураження серцево-судинної системи [1]. Методи лікування, що їх застосовують сьогодні, не дають стійкої втрати маси тіла, а це робить важливим виявлення й управління метаболічними наслідками ожиріння і, таким чином, запобігання виникненню серцево-судинних хвороб [13].

Регулятори метаболічних процесів із безпосереднім впливом на різні тканини й органи включають інсуліноподібний фактор росту-1 (ІФР-1), пептидний гормон, який нагадує структуру інсуліну й бере активну участь у анаболічних процесах у сполучній тканині, м'язах, серці. Ліва частина ІФР-1 синтезується у клітинах печінки. Але є й інші типи клітин, які також здатні продукувати ІФР-1, зокрема, кардіоміоцити й ендотеліоцити. Рецепторів для ІФР-1 у судинному ендотелії більше, ніж для рецепторів інсуліну.

На відміну від інсуліну, який не продукується у тканинах серцево-судинної системи, локальна секреція ІФР-1 відбувається за допомогою автокринних або паракринних механізмів. У дослідженнях *in vitro* введення ІФР-1 трансгенним мишам фіксували проліферацію клітин гладеньких м'язів та інгібування апоптозу, що викликало стабілізацію атеросклеротичної

бляшки. Є інформація про те, що ІФР-1 інгібує проліферацію гладеньком'язових клітин у інтактному ендотелії, але стимулює в ушкодженому. Крім цього, ІФР-1 бере участь у синтезі монооксиду азоту (NO) в ендотеліальних клітинах, що спричинює додаткову вазодилатацію артерій. Отже, цілком імовірно, що багато атеросклеротичних і проліферативних змін у артеріях відбувається за «посередництва» ІФР-1.

Відомо також, що тривала гіперсекреція ІФР-1, що спостерігається у хворих із акромегалією, лежить в основі формування концентричної гіпертрофії міокарда і збільшення загальної маси серця [12]. За законом П. С. Лапласа, скорочувальні можливості серцевого м'яза поступово зменшуються, виникає розширення всіх камер серця, що також неминуче призводить до серцевої недостатності. Крім цього, пацієнти з гіперсекрецією ІФР-1 у 4-5 разів частіше мають гіпертензію і дисліпідемію порівняно зі загальною популяцією, що прискорює виникнення серцево-судинних хвороб.

Пілотні дослідження показали, що введення екзогенного ІФР-1 хворим із завантаженою серцевою недостатністю (у тому числі хворих із розширеною кардіоміопатією) може поліпшити структурні зміни міокарда і зменшити функціональний клас серцевої недостатності [3]. Резистентність до ІФР-1 за наявності ожиріння асоційована зі зміною товщини інтима-медіального комплексу судинної стінки [8].

У 2012 р. в Бостоні (США) завершено подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження, що мало на меті визначити вплив ІФР-1 на структуру тіла й маркери серцево-судинного ризику у жінок із абдомінальним ожирінням. Результати показали, що в разі лікування гормоном росту зменшилася кількість загального абдомінального та вісцерального жиру,

оцінена за допомогою мультиспіральної комп'ютерної томографії, тоді як м'язова маса тіла збільшилася, ліпідний профіль поліпшився: вміст ліпопротеїдів низької щільності (ЛНЩ) зменшився порівняно з групою плацебо [2].

Побуває думка, що хворі на ішемічну хворобу серця з надмірною масою тіла та ожирінням 1-2-го ступеня мають менший ризик як загальної, так і серцево-судинної смертності порівняно з тими, що мають нормальну і малу масу тіла [11]. Чи відіграє ІФР-1 захисну роль у серці таких пацієнтів, поки що невідомо.

Інгібітор ендогенного ангіогенезу ендостатин виявили в 1997 р. у кондиціонованих середовищах культивованих клітин гемангіобластоми [9].

Нейтралізація ендостатину призводить до ангіогенезу в міокарді, вона різко індукувала тканинний фіброз і ремоделювання, що призвело до погіршення результатів кардіогемодинаміки. Ці результати дають змогу припустити, що ангіогенез не може бути корисним для ремоделювання лівого шлуночка (ЛШ) після ГІМ [5]. Також вважається, що ангіогенез сприятливо впливає на ремоделювання ЛШ після ГІМ [7]. Це дослідження свідчить про можливий негативний ефект надмірного ангіогенезу.

Мета дослідження. Дослідити вміст маркерів ангіогенезу інсуліноподібного фактора росту-1 та ендостатину у хворих на гострий інфаркт міокарда за наявності або відсутності коморбідного ожиріння.

Матеріали й методи дослідження. У дослідженні взяли участь 46 хворих (21 жінка і 25 чоловіків), віком від 45 до 79 років (середній вік $62,1 \pm 6,9$ року), які лікувалися в інфарктному відділенні Харківської міської клінічної лікарні. Серед них 22 мали ГІМ із коморбідним ожирінням (дослідна група) і 24 – ГІМ без ожиріння (група порівняння). Хворі обох груп зіставлялися за статтю і віком. Контрольну групу склали 20 здорових осіб відповідних статі й віку.

Діагноз ГІМ визначали згідно з рекомендаціями ESC Guidelines для лікування ГІМ у хворих із елевациєю сегмента ST (2017).

Ожиріння діагностували згідно з рекомендаціями Американської асоціації клінічних ендокринологів і Американського коледжу клінічної практики ендокринології для комплексного медичного обслуговування пацієнтів із ожирінням, (2016). Індекс маси тіла (ІМТ) від 18,5 до 24,9 $\text{кг}/\text{м}^2$ (нормальна маса тіла) і 30,0 $\text{кг}/\text{м}^2$ (ожиріння).

Для дослідження вмісту тропоніну I (комерційні тести VEDALAB, Франція), загального холестеролу (комерційні тести BIOCON, Німеччина), ІФР-1 (комерційні тести MEDIAGNOST, Німеччина), ендостатину (комерційні тести BIOMEDICA, Австрія) у сироватці крові використовували імуноферментний аналіз.

Усім пацієнтам проведено ехокардіографію з вимірюванням кінцевого діастолічного виміру (КДВ), кінцевого систолічного виміру (КСВ), кінцевого систолічного об'єму (КСО), кінцевого діастолічного

об'єму (КДО), фракції викиду. Ехокардіографію проводили за стандартною методикою з перетворювачем Siemens ACUSON X150.

Статистичну обробку проводили за допомогою програми STATISTICA 7.0, кореляційний аналіз – за Ч. Е. Спірменом. Результати представлені у вигляді $M \pm m$, де M – середнє, m – стандартна похибка середнього. Значні відмінності враховані за $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. Хворі дослідної групи з ГІМ та ожирінням мали значно більший вміст ІФР-1 порівняно зі здоровими особами контрольної групи ($180,64 \pm 12,20$ нг/мл і $114,30 \pm 7,20$ нг/мл відповідно). Вміст ІФР-1 у сироватці крові хворих із ожирінням був статистично достовірно більшим, ніж у сироватці крові хворих із ГІМ без ожиріння ($p < 0,05$). Виявлено позитивну кореляцію між ІМТ та ІФР-1 ($r = 0,21, p < 0,05$), ендостатином ($r = 0,22, p < 0,05$). Спостерігали також негативну кореляцію між ІФР-1 і ехокардіографічними показниками (КДВ ($r = -0,21, p < 0,05$), КСВ ($r = -0,22, p < 0,05$), КСО ($r = -0,24, p < 0,05$), КДО ($r = -0,25, p < 0,05$)) та позитивну кореляцію між ІФР-1 і тропоніном I ($r = 0,36, p < 0,05$) і товщиною міжшлуночкової перегородки ($r = 0,44, p < 0,05$).

Підвищений ризик серцево-судинних подій фіксували за умов як надлишку, так і дефіциту ІФР-1, тож не можемо категорично заявляти, що корекція ІФР-1 якимось чином впливатиме на виникнення ГІМ. Але попри це якась частина досліджень доводить, що існує позитивний зв'язок між ІФР-1 і атеросклерозом, що малий вміст ІФР-1 є предиктором ГІМ та смертності. Це підтверджує позитивний вплив ІФР-1: антиапоптоз, антиоксидантні властивості й здатність стабілізувати атеросклеротичну бляшку, хоча у великих проспективних когортних дослідженнях ці результати не підтверджено [2]. Наше дослідження показало збільшення вмісту ІФР-1 у хворих на ГІМ з коморбідним ожирінням порівняно з хворими, у яких діагностовано ГІМ без супутнього ожиріння. Подібні результати отримано й у інших дослідженнях [6], які свідчать про роль ІФР-1 у атерогенезі в інтимі судин.

У нашому дослідженні виявлено зв'язок між ІФР-1 та ІМТ. Отримані результати не суперечили результатам Jessica M. Faupel-Badger та ін. [4]. Збільшення вмісту ІФР-1 у сироватці крові позитивно корелювало з тяжкістю дисліпідемії, що свідчить про залучення ІФР-1 у патогенез атеросклерозу. Виявлені кореляційні зв'язки можуть вказувати на зв'язок між сироватковими змінами ендостатину й ІФР-1 і ремоделювання міокарда лівого шлуночка, а також про залучення ІФР-1 у процес збільшення гіпертрофії, що констатували й інші дослідники [10].

На відміну від ІФР-1, дослідження у хворих на ГІМ з ожирінням показало більший вміст у сироватці крові ендостатину, ніж у осіб контрольної групи ($p < 0,05$). Це спостерігалось також у хворих на ГІМ без ожиріння. Вміст ендостатину у хворих дослідної групи з ГІМ та коморбідним ожирінням був меншим,

ніж у хворих групи порівняння з ГІМ без коморбідного ожиріння ($148,26 \pm 6,04$ пмоль/л і $169,83 \pm 8,39$ пмоль/л відповідно ($p < 0,05$)).

Зафіксовано позитивну кореляцію між вмістом ендостатину й ехокардіографічними показниками: КДВ ($r = 0,24, p < 0,05$), КСВ ($r = 0,35, p < 0,05$), КСО ($r = 0,25, p < 0,05$), КДО ($r = 0,27, p < 0,05$). Загальний холестерол позитивно корелював з ІМТ ($r = 0,22, p < 0,05$).

У хворих дослідної групи з ГІМ та коморбідним ожирінням виявлено менший вміст ендостатину, ніж у хворих групи порівняння. Таким чином, ожиріння призводить до зниження активності інгібітора ангіогенезу й активації ангіогенезу.

Усі хворі на ГІМ мали більший вміст загального холестеролу (ЗХ), тригліцеридів (ТГ), ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), коефіцієнта атерогенності (КА) і менший вміст ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) порівняно зі здоровими особами контрольної групи ($p < 0,05$). Порівняння показників ліпідограми у хворих на ГІМ за наявності ожиріння та без ожиріння не показало значних відмінностей ($p < 0,05$) (табл. 1, 2).

Таблиця 1

Показники метаболізму й ангіогенезу у хворих на гострий інфаркт міокарда з коморбідним ожирінням (n; M ± m; p)

Показники, одиниці вимірювання	Дослідна група (хворі на ГІМ з коморбідним ожирінням) (n = 22)	Група порівняння (хворі на ГІМ та без коморбідного ожиріння) (n = 24)	Контрольна група (n = 20)
ІФР-1, нг/мл	180,64 ± 12,20#*	128,76 ± 8,10*	114,30 ± 7,20
Ендостатин, пмоль/л	148,26 ± 6,04 #*	169,83 ± 8,39 *	130,05 ± 7,30
Тропонін І, ммоль/л	4,67 ± 0,74 #	4,00 ± 0,95	-
Загальний холестерол, ммоль/л	5,18 ± 0,18 *	5,05 ± 0,25 *	4,40 ± 0,15
ЛПВЩ, ммоль/л	1,17 ± 0,03 *	1,12 ± 0,04 *	1,37 ± 0,03
Тригліцериди, ммоль/л	2,04 ± 0,06 #*	1,70 ± 0,11 *	0,56 ± 0,01
ЛПНЩ, ммоль/л	3,12 ± 0,20*	3,02 ± 0,21 *	2,18 ± 0,14
ЛПДНЩ, ммоль/л	0,86 ± 0,03 *	0,81 ± 0,06 *	0,28 ± 0,01
КА	3,63 ± 0,21 *	3,42 ± 0,24 *	2,42 ± 0,11

Примітки: * – $p < 0,05$ порівняно з особами контрольної групи; # – $p < 0,05$ порівняно з хворими групи порівняння.

Таблиця 2

Кореляція між факторами ангіогенезу, тропоніном І, загальним холестеролом і ехокардіографічними показниками та індексом маси тіла у хворих на гострий інфаркт міокарда

Показники	ІФР-1	Ендостатин	Тропонін І	Загальний холестерол
Тропонін І	0,36*	0,06	–	-0,02
Загальний холестерол	-0,23*	0,01	-0,02	–
КДВ	-0,21*	0,24*	0,13	0,07
КСВ	-0,22*	0,35*	0,11	0,03
КСО	-0,24*	0,25*	0,1	-0,04
КДО	-0,25*	0,27*	0,12	0,02
Фракція викиду	0,1	0,03	0,03	0,12
Товщина міжшлунчкової перегородки	0,44*	-0,08	0,18	0,01
ІМТ	0,21*	0,22*	0,01	0,22*

Примітка. * – $p < 0,05$.

Висновки. У хворих на гострий інфаркт міокарда посилюється активність обох маркерів ангіогенезу: інсуліноподібного фактора росту-1 і ендостатину порівняно зі здоровими особами контрольної групи. Наявність коморбідного ожиріння супроводжується значним збільшенням вмісту маркерів ангіогенезу за рахунок інсуліноподібного фактора росту-1.

Висока активність інсуліноподібного фактора росту-1 супроводжується збільшенням вмісту проатерогенних ліпідів разом зі зменшенням обсягів і товщини стінки лівого шлуночка у хворих на гострий інфаркт міокарда та ожиріння.

Спостерігали негативну кореляцію між вмістом інсуліноподібного фактора росту-1 та ехокардіографічними показниками, а також позитивну кореляцію між вмістом ендостатину й ехокардіографічними показниками.

Список літератури

- Bernhard R. Accelerated renal function decline in obese post myocardial infarction patients - is weight reduction per se an adequate therapeutic consequence? *Eur J Prev Cardiol.* 2018;25(1):87-89. <https://doi.org/10.1177/2047487317743356>
- Bredella MA, Lin E, Brick DJ, Gerweck AV, Harrington LM, Torriani M et al. Effects of GH in women with abdominal adiposity: a 6-month randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur J Endocrinol.* 2012;166(4):601-611. <https://doi.org/10.1530/EJE-11-1068>
- Cuneo RC, Salomon F, McGauley GA, Sönksen PH. The growth hormone deficiency syndrome in adults. *Clin Endocrinol.* 1992;37(5):387-397. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1992.tb02347.x>
- Faupel-Badger JM, Berrigan D, Ballard-Barbash R, Potischman N. Anthropometric Correlates of Insulin-Like Growth Factor 1 (IGF-1) and IGF Binding Protein-3 (IGFBP-3) Levels by Race/Ethnicity and Gender. *Ann Epidemiol.* 2009;19(12):841-849. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2009.08.005>
- Folkman J. Antiangiogenesis in cancer therapy-endostatin and its mechanisms of action. *Exp Cell Res.* 2006;312:594-607. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2005.11.015>
- Kawachi S, Takeda N, Sasaki A, Kokubo Y, Takami K, Sarui H et al. Circulating insulin-like growth factor-1 and insulin-like growth factor binding protein-3 are associated with early carotid atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25(3):617-621. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000154486.03017.35>
- Maemura K. Role of Endostatin in Cardiovascular Remodeling. *Circ J.* 2010;74(1):45-46. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-09-0904>
- Makimura H, Stanley T, Mun D, Chen C, Wei J, Connelly JM et al. Reduced growth hormone secretion is associated with increased carotid intima-media thickness in obesity. *J Clin Endocrinol Metabol.* 2009;94(12):5131-5138. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-1295>
- O'Reilly MS, Boehm T, Shing Y, Fukai N, Vasios G, Lane WS et al. Endostatin: An endogenous inhibitor of angiogenesis and tumor growth. *Cell.* 1997;88:277-285. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)81848-6](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81848-6)
- Piek A, Du W, de Boer RA, Silljé HHW. Novel heart failure biomarkers: why do we fail to exploit their potential? *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2018;55(4):246-263. <https://doi.org/10.1080/10408363.2018.1460576>
- Romero-Corral A, Montori VM, Somers VK, Korinek J, Thomas RJ, Allison TG et al. Association of bodyweight with total mortality and with cardiovascular events in coronary artery disease: a systematic review of cohort studies. *The Lancet.* 2006;368(9536):666-678. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69251-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69251-9)
- Schneider HJ, Klotsche J, Saller B, Bohler S, Sievers C, Pittrow D et al. Associations of age-dependent IGF-I SDS with cardiovascular diseases and risk conditions: cross-sectional study in 6773 primary care patients. *Eur J Endocrinol.* 2008;158(2):153-161. <https://doi.org/10.1530/EJE-07-0600>
- Varbo A, Freiberg JJ, Nordestgaard BG. Remnant Cholesterol and Myocardial Infarction in Normal Weight, Overweight, and Obese Individuals from the Copenhagen General Population Study. *Clinical Chemistry.* 2018;64(1):219-230. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2017.279463>

Стаття надійшла до редакції журналу 29.05.2019 р.

Вміст маркерів ангіогенезу інсуліноподібного фактора росту-1 та ендостатину у хворих на гострий інфаркт міокарда за наявності або відсутності коморбідного ожиріння

Д. В. Мартовицький, О. М. Шелест, П. Г. Кравчун

Вступ. Серцево-судинні захворювання загалом і гострий інфаркт міокарда зокрема посідають провідне місце серед захворювань і смертності у всьому світі, а ожиріння є одним із поширених факторів серцево-судинного ризику. Дослідження маркерів, які б поліпшили стратифікацію ризику та діагностику гострого інфаркту міокарда, має важливе значення.

Мета. Дослідити вміст маркерів ангіогенезу інсуліноподібного фактора росту-1 та ендостатину у хворих на гострий інфаркт міокарда з коморбідними ожирінням або без нього.

Матеріали й методи. У дослідженні взяли участь 46 хворих на гострий інфаркт міокарда із супутнім ожирінням, які проходили лікування в інфарктному відділенні Харківської міської клінічної лікарні (середній вік $62,1 \pm 6,9$ року). Серед них 22 мають гострий інфаркт міокарда з коморбідним ожирінням і 24 – гострий інфаркт міокарда без ожиріння. Групи зіставлявані за статтю і віком. Контрольну групу склали 20 здорових осіб відповідних віку й статі. Гострий інфаркт міокарда діагностовано згідно з Керівництвом ESC для лікування гострого інфаркту міокарда у пацієнтів з елевацією сегмента ST, 2017 р. Ожиріння діагностували за даними Американської асоціації клінічних ендокринологів і Американського коледжу клінічної

практики ендокринології для комплексного медичного обслуговування хворих із ожирінням, 2016 р. Ожиріння визначали за допомогою індексу маси тіла: 18,5–24,9 кг/м² (нормальна маса) і 30,0 кг/м² (ожиріння).

Результати. У хворих на гострий інфаркт міокарда з ожирінням рівень інсуліноподібного фактора росту був статистично достовірно вищим ($p < 0,05$), ніж у осіб контрольної групи. Рівень інсуліноподібного фактора росту-1 при гострому інфаркті міокарда з ожирінням ($180,64 \pm 12,20$ нг/мл, $p < 0,05$) був статистично достовірно вищим, ніж у сироватці хворих на гострий інфаркт міокарда без ожиріння ($128,76 \pm 8,10$ нг/мл, $p < 0,05$). Виявлено позитивну кореляцію між інсуліноподібним фактором росту-1 та індексом маси тіла ($r = 0,27$, $p < 0,05$), тропоніном I ($r = 0,36$, $p < 0,05$), товщиною міжшлуночкової перегородки ($r = 0,44$, $p < 0,05$). Існувала негативна кореляція між інсуліноподібним фактором росту-1 і кінцевим діастолічним виміром ($r = -0,21$, $p < 0,05$), кінцевим систолічним виміром ($r = -0,22$, $p < 0,05$), кінцевим систолічним об'ємом ($r = -0,24$, $p < 0,05$) і кінцевим діастолічним об'ємом ($r = -0,25$, $p < 0,05$). Рівень ендостатину в групі хворих на гострий інфаркт міокарда та ожиріння був нижчим, ніж у групі хворих на гострий інфаркт міокарда без ожиріння ($148,26 \pm 6,04$ пмоль/л і $169,83 \pm 8,39$ пмоль/л відповідно, $p < 0,05$). Хворі на гострий інфаркт міокарда з ожирінням і без нього показали рівень ендостатину, ніж у групі контролю ($p < 0,05$). Виявлено також позитивну кореляцію між показниками вищій ендостатину та кардіогемодинаміки.

Висновки. У хворих на гострий інфаркт міокарда посилюється активність обох маркерів ангіогенезу: інсуліноподібного фактора росту-1 і ендостатину порівняно зі здоровими особами контрольної групи. Наявність коморбідного ожиріння супроводжується значним збільшенням умісту маркерів ангіогенезу за рахунок інсуліноподібного фактора росту-1. Висока активність інсуліноподібного фактора росту-1 супроводжується збільшенням умісту проатерогенних ліпідів разом зі зменшенням обсягів і товщини стінки лівого шлуночка у хворих на гострий інфаркт міокарда з ожирінням. Спостерігали негативну кореляцію між умістом інсуліноподібного фактора росту-1 і ехокардіографічними показниками, а також позитивну кореляцію між умістом ендостатину та ехокардіографічними показниками.

Ключові слова: ендостатин, інсуліноподібний фактор росту-1, інфаркт міокарда, ожиріння.

Content of Angiogenesis Markers of Insulin-Like Growth Factor-1 and Endostatin in Patients with Acute Myocardial Infarction in the Presence or Absence of Comorbid Obesity

D. Martovytskyi, O. Shelest, P. Kravchun

Introduction. The study of markers which would improve the stratification of risk and diagnosis of acute myocardial infarction, is of great importance.

The aim of the study. To investigate the content of angiogenesis markers insulin-like growth factor-1 and endostatin in patients with acute myocardial infarction in the presence or absence of comorbid obesity.

Materials and methods. The study involved 46 patients with acute myocardial infarction with concomitant obesity who were treated in the infarctional department of the Kharkiv City Clinical Hospital (average age 62.1 ± 6.9 years). 22 of them with acute myocardial infarction with comorbid obesity and 24 patients – acute myocardial infarction without obesity. The groups were comparable by sex and age. The control group consisted of 20 healthy persons of corresponding age and sex. Acute myocardial infarction was diagnosed according to ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation, 2017. Obesity was diagnosed according to American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology clinical practice guidelines for comprehensive medical care of patients with obesity, 2016. The obesity was established by body mass index: 18.5 to 24.9 kg/m² (normal weight) and 30.0 kg/m² (obese).

Results. In patients with acute myocardial infarction with obesity, the level of insulin-like growth factor was statistically significantly higher ($p < 0.05$) than in the control group. The level of insulin-like growth factor-1 in acute obesity myocardial infarction (180.64 ± 12.2 ng/ml, $p < 0.05$) was statistically significantly higher than in the serum of patients with acute myocardial infarction without obesity (128.76 ± 8.10 ng/ml, $p < 0.05$). Positive correlations were revealed between the level of insulin-like growth factor-1 and body mass index ($r = 0.27$, $p < 0.05$), troponin I ($r = 0.36$, $p < 0.05$), and the thickness of the interventricular septum ($r = 0.44$, $p < 0.05$). There were negative correlations between the level of insulin-like growth factor-1 and the final diastolic size ($r = -0.21$, $p < 0.05$), the final systolic size ($r = -0.22$, $p < 0.05$), and the final systolic volume ($r = -0.24$, $p < 0.05$) and the final diastolic volume ($r = -0.25$, $p < 0.05$). Levels of endostatin in the group of patients for acute myocardial infarction and obe-

sity were lower than in the group of patients for acute myocardial infarction without obesity (148.26 ± 6.04 pmol/L and 169.83 ± 8.39 pmol/L, respectively, $p < 0.05$). Patients with obesity and without obesity with acute myocardial infarction showed higher levels of endostatin than the control ($p < 0.05$). Also, a positive correlation between the indices of endostatin and cardiohemodynamics was found.

Conclusions. In patients with acute myocardial infarction, the activity of both markers of angiogenesis: insulin-like growth factor-1 and endostatin increases in comparison with healthy individuals in the control group. The presence of comorbid obesity is accompanied by a significant increase in the content of markers of angiogenesis due to insulin-like growth factor-1. The high activity of insulin-like growth factor-1 is accompanied by an increase in the content of proatherogenic lipids, together with a decrease in the volume and thickness of the wall of the left ventricle in patients with acute myocardial infarction and obesity. There was a negative correlation between the level of insulin-like growth factor-1 and echocardiographic parameters and, on the contrary, a positive correlation between the level of endostatin and echocardiographic indicators.

Keywords: endostatin, insulin-like growth factor-1, myocardial infarction, obesity.



**N. Saralidze¹, N. Sharashenidze¹,
M. Tushishvili², Z. Kevanishvili²**

¹Simon Khechinashvili University Clinic;

²National Center of Audiology; Tbilisi, Georgia

Periaural Music Player Daily Use Does Not Significantly Influence the Hearing Thresholds

Introduction. Noise exposure is the main cause of preventable hearing loss worldwide, as identified by the World Health Organization [9]. Noise exposure can occur environmentally, occupationally - in the workplace [7], and recreationally – during the personal leisure time. During the last years the new noise sources including music devices usually generating the sounds within a broad frequency and sound pressure level ranges have been appeared [4]. Recent results based on the studies with animals suggest that moderate noise exposure can cause substantial damage of the auditory nerve, including the sensory hair cells in the cochlea, and the connections between the hair and nerve cells. And in its turn the damage of the auditory nerve can lead to tinnitus and hyperacusis [3].

The periaural music players are ones of the most popular among all the music devices used in the world. The maximal sound intensity in players reaches 100-120 dB [1, 5]. The users mostly use these devices in the noisy environments: while walking through the streets, transporting over, etc. In such situations the outer noise level approximates conventionally to 90 dB [2]. To follow the applied melody, the music intensity in players should then exceed 90 dB thus being harmful for the delicate inner-ear structures [6, 7].

The aim of the study is to compare the hearing function in periaural music player users and non-users.

Materials and methods. In the randomized way, with the preliminary stratification by the absence of the outer and/or inner ear diseases (presence of cerumen, any outer-and/or middle-ear pathology and/or the history of auditory trauma, and/or the use of ototoxic drugs, and/or the family history of the hearing loss at early ages), diagnosed otoscopically, 277 students (174 females and 103 males - 62.8 % and 37.2 % correspondingly) at the age of 18-25 years old were included into the study. All them were divided into periaural music players fans (experimental group - 150 persons, consisting of 101 females and 49 males - 67.3 % and 32.7 % correspondingly), and persons that never or rarely used periaural music players (control group - 127 persons, consisting of 73 females and 54 males - 42.5 % and 57.5 % correspondingly).

All the participants of the study completed the questionnaires, where they mentioned the duration of periaural music players usage with the specification of the number of hours per day. The evaluation of the hearing function was made by the subjective pure-tone audiometry conducted using GCI-16 Audiometer at 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 8-, and 12-kHz frequencies. Hearing thresholds were determined in the soundproof chamber.

The obtained results were processed quantitatively using the program IMB SPSS Statistics 20. The primary data analyses, e.g. revealing of the ratios and estimation of the mean values, were provided using descriptive statistics. The comparison of the categorical variables of the experimental and control groups were performed using the K. Pearson Chi-Square test.

Results and discussion. During the study the auditory threshold indices in the periaural music player users and non-users were estimated at 1-12-kHz frequency band (Fig. 1). No difference in parameters was found at 1-6 kHz frequencies. The thresholds in periaural player music users exceeded those in non-users at higher frequencies - 8 and 12 kHz (Figs. 1 and 2). The mean difference at frequency of 8 kHz approximated to 2 dB ($p > 0.05$) while at 12 kHz - to 4 dB ($p < 0.001$). According to these data, we can state that the systematic usage of periaural music player can lead to the high-frequency hearing impairments.

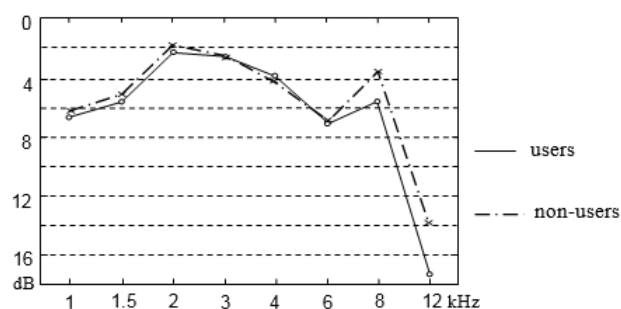


Fig. 1. Auditory thresholds in periaural music player users and non-users at 1-12 kHz frequencies.

Among all 277 examined persons, the impaired hearing at 12-kHz frequency was found in 101 cases (80 persons from the experimental group and only 21 - from the control one - 79.2% and 20.8%, respectively ($p < 0.001$). During the study it was found that the increase of the auditory thresholds at high sound frequencies did not depend on the age: the incidences of high-frequency hearing worsening in the age groups of 18-20 and 21-25 years appeared to be rather similar.

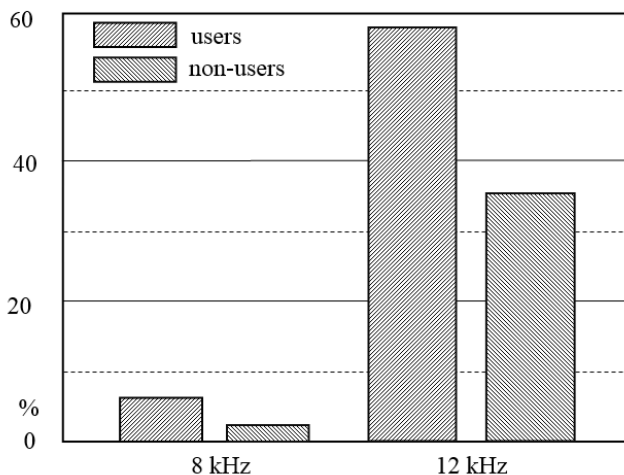


Fig. 2. Incidences of the auditory threshold augmentation at 8- and 12 kHz frequencies in music periaural users and non-users.

Among 80 periaural music player users with the increase of the auditory thresholds at 12-kHz frequency, 54 persons had unilateral injury, while 26 -bilateral one. The threshold augmentation appeared thus twice as much unilaterally than bilaterally: 67.5 % and 32.5 % of cases, respectively. The hearing threshold augmentation at high auditory frequencies failed to correlate with the duration of periaural music player listening. The threshold augmentation at 12-kHz frequency was detected more often in users involved in periaural music player listening for more than 6 hours per day (54.2 %) (Fig. 3). On the other hand, the hearing impairment incidence was greater in persons that rarely (1-2 hours per day), than those who more intensively (3-6 hours per day), were listening to music using periaural music player daily - 48.6 % and 40.7 % respectively.

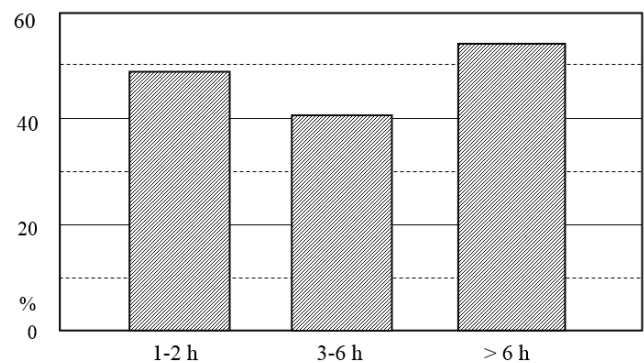


Fig. 3. Incidences (in %) of hearing threshold augmentation at 12 kHz frequency in periaural music player users that are listening music for 1-2, 3-6, and more than 6 hours per day.

The incidences of auditory threshold augmentation at high frequencies in the control group were lower in females than in males - 12.0 % and 22.0 % respectively (Fig. 4). In contrary, in females from the experimental group, the rate of high-frequency impairment exceeded the same parameter in males - 55.0 % vs 49.0 %, respectively. Thus, the ears in females appeared to be more sensitive to the periaural music player effects than in males.

Conclusions. At conventional speech frequencies the hearing thresholds in periaural music player users were within the normal limits and statistically did not differ from those in non-users. The hearing thresholds in periaural music player users were increased at high auditory frequencies (8 and 12 kHz). Augmentation of hearing thresholds in periaural music player users at high auditory frequencies did not correlate with the daily durations of the player usage and, thus, had more individual-personal rather than systemic-group character. The effects of periaural music player listening on the hearing function possess gender specific character: high-frequency hearing loss appears more often in females than in males.

References

1. Biassoni EC, Serra MR, Richtert U. Recreational noise exposure and its effects on the hearing of adolescents. Part II: Development of hearing disorders. *Internat J Audiol.* 2017;44:74-85. <https://doi.org/10.1080/14992020500031728>
2. Bradley R, Eortnua H, Coles R. Patterns of exposure of school children to amplified music. *Brit J Audiol.* 1987;21:119-125. <https://doi.org/10.3109/03005368709077784>
3. Eggermont JJ. Effects of long-term non-traumatic noise exposure on the adult central auditory system. *Hearing problems without hearing loss.* *Hear Res.* 2017;352:12-22. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2016.10.015>
4. European Commission. Potential health risks of exposure to noise from personal music players and mobile phones including a music playing function Preliminary report. 2008. Available from: http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_scenihp/docs/scenihp_o_017.pdf
5. Lonescu D. Evolution of the MP3 player. *PCWorld.* 2009. Available from: https://www.pcworld.com/article/174725/evolution_of_the_mp3_player.html
6. Lutman ME, Davis AC, Ferguson MA. Health and Safety Executive. Epidemiological evidence for the effectiveness of the noise at work regulations. Available from: <http://www.hse.gov.uk/research/rrpdf/rr669.pdf> *webcite.*

7. Mostafapour SP, Lahargoue K, Gates GA. Noise-induced hearing loss in young adults: The role of personal listening devices and other sources of leisure noise. *Laryngoscope*. 2006;108:1832-1839. <https://doi.org/10.1097/00005537-199812000-00013>
8. Williams W. Noise exposure levels from personal stereo use. *Internat J Audiol*. 2005;44:231-236. Available from: http://www.researchgate.net/publication/7733641_Noise_exposure_levels_from_personal_stereo_use. <https://doi.org/10.1080/14992020500057673>
9. World Health Organization, Regional Office for Europe. Burden of disease from environmental noise. Quantification of healthy life years lost in Europe. 2011. Available from: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0008/136466/e94888.pdf

Стаття надійшла до редакції журналу 12.09.2019 р.

Щоденне використання періаурального музичного слухового пристрою суттєво не впливає на слухові порогови

Н. Саралідзе, Н. Шарашенідзе, М. Тушішвілі, З. Кеванішвілі

Вступ. Останніми роками новим джерелом високоінтенсивного звуку став періауральний музичний слуховий пристрій (ПМСП), зокрема, плеєр. Максимальна гучність, досягти якої вдається з його допомогою, сягає 100,0–120,0 дБ. ПМСП зазвичай користуються молоді особи, ідучи по вулиці, перебуваючи у транспорті тощо. У цих ситуаціях інтенсивність зовнішнього шуму становить 90,0 дБ, а тому для комфортного сприйняття звуку з ПМСП його інтенсивність має перевищувати 90,0 дБ, що сумарно перевищує допустиму норму і може спричинити суттєве ушкодження вуха.

Мета. Порівняти слухову функцію у користувачів ПМСП та осіб, які ними не користуються.

Матеріали й методи. У дослідження в рандомізований спосіб із попередньою стратифікацією за відсутністю ураження зовнішнього та середнього вуха, діагностованих отоскопічно, включені 277 студентів (174 жінки та 103 чоловіки, що становить 62,8 та 37,2 % відповідно) віком від 18 до 28 років, які згодом поділені на студентів-користувачів ПМСП (дослідна група, у якій було 150 осіб, у тому числі 101 жінка та 49 чоловіків (67,3 і 32,7 % відповідно), а також 127 студентів, які ніколи або дуже рідко користувалися ПМСП (контрольна група, у якій було 54 жінки та 73 чоловіки (42,5 і 57,5 % відповідно)). Усі учасники дослідження заповнили анкети, у яких вказали тривалість використання ПМСП. Слух оцінювали за допомогою суб'єктивної тональної аудіометрії на 1,0; 1,5; 2,0; 3,0; 4,0; 6,0; 8,0 та 12,0 кГц частотах із застосуванням аудіометра GCI-16.

Результати. У спектрі мовлення підвищення порогів слуху у групах не виявлено. Відмінностей між слуховими параметрами за частоти 1,0–6,0 кГц у осіб дослідної і контрольної груп не зафіксовано. З'ясовано, що поріг слуху у користувачів ПМСП на частотах 8,0 і 12,0 кГц порівняно з показниками осіб контрольної групи, був вищим, а середня різниця за частоти 8 кГц становила близько 2 дБ ($p > 0,05$), а за частоти 12 кГц – до 4 дБ ($p < 0,001$). Статистичної різниці за гендерною ознакою у групах не виявлено, проте констатовано у 55,0 % користувачів ПМСП жіночої і 49,0 % чоловічої статей за частоти 12,0 кГц розлади слуху. Інтенсивне використання ПМСП і порівняльний аналіз слухових порогів показали, що між цими двома показниками немає кореляційної залежності, тобто регулярне слухання музики з використанням ПМСП, порівняно з нерегулярним – упродовж двох-трьох днів або ж кількох годин на тиждень, не призводить до підвищення порогів слуху.

Висновки. Щоденне використання ПМСП суттєво не впливає на слухові порогови. У спектрі мовлення слухові порогови користувачів ПМСП і осіб, що їх не використовують, були в межах норми та статистично не відрізнялись. Підвищений поріг слуху у користувачів ПМСП виявлено на частотах 8,0 і 12,0 кГц, проте він був радше індивідуальним. Жінки більш чутливі до впливу високих частот звуку, ніж чоловіки.

Ключові слова: періауральний музичний слуховий пристрій, акустична травма, частота, гендерний чинник, профілактика порушення слуху.

Periaural Music Player Daily Use Does Not Significantly Influence the Hearing Thresholds

N. Saralidze, N. Sharashenidze, M. Tushishvili, Z. Kevanishvili

Introduction. The periaural music players are ones of the most popular among all the music devices used in the world. The maximal sound intensity in players reaches 100-120 dB. The users mostly use these devices in the noisy

environments: while walking through the streets, transporting over, etc. In such situations the outer noise level approximates conventionally to 90 dB. To follow the applied melody, the music intensity in players should then exceed 90 dB thus being harmful for the delicate inner-ear structures

The aim of the study is to compare the hearing function in periaural music player users and non-users.

Materials and methods. In the randomized way, with the preliminary stratification by the absence of the outer and/or inner ear diseases (presence of cerumen, any outer- and/or middle-ear pathology and/or the history of auditory trauma, and/or the use of ototoxic drugs, and/or the family history of the hearing loss at early ages), diagnosed otoscopically, 277 students (174 females and 103 males - 62.8 % and 37.2 % correspondingly) at the age of 18-25 years old were included into the study. All of them were divided into periaural music players fans (experimental group - 150 persons, consisting of 101 females and 49 males - 67.3 % and 32.7 % correspondingly), and persons that never or rarely used periaural music players (control group - 127 persons, consisting of 73 females and 54 males - 42.5 % and 57.5 % correspondingly). The study included three steps: 1. The participants of the study underwent the otoscopy. 2. The participants filled the personal questionnaire. 3. The hearing thresholds of each person were determined in a soundproof chamber using audiometer.

The obtained results were processed quantitatively using the program IBM SPSS Statistics 20.

Results. During the study the auditory threshold indices in the periaural music player users and non-users were estimated at 1-12-kHz frequency band. No difference in parameters was found at 1-6 kHz frequencies. The thresholds in periaural player music users exceeded those in non-users at higher frequencies - 8 and 12 kHz. Among 80 periaural music player users with the increase of the auditory thresholds at 12-kHz frequency, 54 persons had unilateral injury, while 26 – bilateral one. The threshold augmentation appeared thus twice as much unilaterally than bilaterally: 67.5 % and 32.5 % of cases, respectively. The hearing threshold augmentation at high auditory frequencies failed to correlate with the duration of periaural music player listening. The threshold augmentation at 12-kHz frequency was detected more often in users involved in periaural music player listening for more than 6 hours per day (54.2 %). On the other hand, the hearing impairment incidence was greater in persons that rarely (1-2 hours per day), than those who more intensively (3-6 hours per day), were listening to music using periaural music player daily - 48.6 % and 40.7 % respectively.

Conclusions. At conventional speech frequencies the hearing thresholds in periaural music player users were within the normal limits and statistically did not differ from those in non-users. The hearing thresholds in periaural music player users were increased at high auditory frequencies (8 and 12 kHz). Augmentation of hearing thresholds in periaural music player users at high auditory frequencies did not correlate with the daily durations of the player usage and, thus, had more individual-personal rather than systemic-group character. The effects of periaural music player listening on the hearing function possess gender specific character: high-frequency hearing loss appears more often in females than in males.

Keywords: periaural music player users, acoustic trauma, frequencies, gender factor, prevention of hearing loss.



**Г. А. Шевчук, С. О. Гур'єв,
С. П. Сацик**

Державний заклад «Український науково-практичний центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф Міністерства охорони здоров'я України», м. Київ

Аналіз застосування концепції Індексу безпеки лікарень як фактора оцінки ризиків і компонента кризового менеджменту

Вступ. Сьогодні людство зіткнулося з великою кількістю загроз природного й техногенного характеру, що згубно впливають на навколишнє середовище, суспільство та економіку країн. Упродовж останніх років частота й інтенсивність стихійних лих зростають. Як свідчать матеріали Центру досліджень з епідеміології стихійних лих Католицького Університету Левена (Бельгія) у 2017 р. зафіксовано 318 стихійних лих, від яких постраждали 96 млн людей у світі, вони вартували людству 314 млрд дол. У 2018 р. через природні катаклізми загинули 10 733 і постраждали 61,7 млн людей, а збитки сягнули 160 млрд дол. США. У 2019 р. небезпечні явища виникають у різних куточках світу: прорив дамби в Мінас-Жерайс (Бразилія), торнадо в Туреччині, США (штати Алабама, Джорджія, Оклахома, Індіана, Огайо, Техас) і Румунії, повені в Індонезії, Австралії, Мозамбіку, США, Ірані, Бразилії, Індії, землетруси в Греції і на Філіппінах, у США та Японії, Албанії і Туреччині, сходження лавин у Альпах, лісові пожежі в Новій Зеландії, Австралії, Греції, аномальні морози в США, буревії в Польщі, Україні, Великій Британії, Франції, Білорусі, циклон «Фанні» в Індії, виверження вулканів у Індонезії, Італії, аномальна спека в Індії, країнах Європи, потужні зливи у Вашингтоні та Чернівцях, тайфуни «Лекіма» в Китаї, «Кроса» в Японії, «Байлу» в Тайвані, ураган «Доріан» у США [4, 6, 8, 10].

Загальні принципи ліквідації наслідків надзвичайних ситуацій свого часу сформулював Себастьян Жозе де Карвалью-и-Мелу маркіз де Помбал – перший міністр короля Португалії Жозе І. Після катастрофічного землетрусу та цунамі, що повністю зруйнували Лісабон у 1755 р., на запитання монарха «Що тепер робити?» той відповів: «Поховати мертвих, нагодувати живих і закрити порти!» Ці принципи, а саме – запобігання епідеміям, забезпечення постраждалих та обмеження зони лиха, актуальні й у наші дні.

Технічний прогрес породив як нові загрози наслідків надзвичайних ситуацій, так і засоби їх подолання, що значно розширило завдання і водночас можливості управління процесом ліквідації наслідків надзвичайних ситуацій. За таких умов гостро стоїть питання необхідності мобілізації всіх зусиль суспільства для запобігання і зменшення впливу можливих надзвичайних ситуацій, забезпечення швидкого й ефективного реагування на них, ліквідації їх наслідків та якнайшвидшого відновлення нормальних умов життя. У комплексі таких заходів особлива роль належить системі охорони здоров'я і зокрема лікарням. Від їх здатності витримати удари стихії, зберегти або відновити за короткий час і в складних умовах функціонування установи і працездатність персоналу, залежатиме якість і обсяг медичної допомоги постраждалому населенню та, як кінцевий результат, кількість урятованих життів. Як доводить закордонний і вітчизняний досвід запобігання та ліквідації надзвичайних ситуацій, методологія, структура й узгоджена реалізація процедур стратегічного планування та оперативного управління діяльністю служби із запобігання, протидії і ліквідації наслідків катастроф мають вирішальний вплив на сукупний ризик виникнення і масштаби лих, своєчасність уведення та ефективність дій сил і засобів аварійно-рятувальних і аварійно-відновлювальних формувань і служб та відповідно на остаточні масштаби завданих збитків [1, 3, 5, 7].

Проблема безпеки лікарень, що посідає чільне місце серед місцевих, національних і глобальних заходів щодо поліпшення роботи лікарень за умов надзвичайних ситуацій, відображена в Сендайській рамковій програмі зниження ризику лих на 2015–2030 рр., прийнятій 18 березня 2015 р. як стратегічний програмний документ 187 країнами світу на 3-й Всесвітній конференції Організації Об'єднаних Націй.

Одним із семи глобальних цільових завдань рамкової програми є «значне зменшення до 2030 р. збитків, що їх завдають лиха найважливішим об'єктам інфраструктури, а також шкоди, спричиненої порушеннями роботи основних служб, включаючи лікувальні установи і навчальні заклади, в тому числі за рахунок зміцнення їх стійкості». Для досягнення цієї мети відповідні національні державні та приватні організації у всьому світі здійснюють комплекс заходів, спрямованих на захист медичних установ від лих і збереження їх функціонування. Практика останнього десятиліття підтверджує дієвість і ефективність застосування методології «Індекс безпеки лікарень», розробленої Пан-Американською Організацією охорони здоров'я у 2008 р. та вдосконаленої і рекомендованої Всесвітньою Організацією охорони здоров'я (ВООЗ) у 2015 р. для всіх країн світу. Водночас проведений нами аналіз застосування цієї методики виявив певні недоліки, що вимагає її вдосконалення [2, 9, 11].

Мета дослідження. Забезпечити підвищення безпеки лікарень (лікувально-профілактичних закладів) для можливості їх ефективного функціонування з надання медичної допомоги хворим і постраждалим за умов надзвичайних ситуацій природного, техногенного, воєнного і соціального характеру шляхом визначення та оцінки чинників ризику, організаційної, структурної і функціональної готовності закладів.

Матеріали й методи дослідження. Проведене нами дослідження ґрунтується на аналізі інформації з наукових і спеціальних джерел, а саме: міжнародної бази даних катастроф (International Disaster Database, EM-DAT), Центру досліджень з епідеміології стихійних лих Католіцького Університету Левена (Бельгія), офіційних звітів експертів ВООЗ стосовно стану безпеки лікарень. Застосовували такі методи дослідження: синтетичний, формальної логіки, бібліографічний, управління ризиками. Проведено логічний аналіз інформації, визначення основних причинних недоліків і чинників ризику.

У нашому дослідженні вперше застосовано методологію визначення ризиків як елемента кризового менеджменту для оцінки безпеки лікарні й використано таку формулу:

$$Ri = L_w \cdot V_{\dot{\alpha}(\Delta t)} \cdot K, \quad (1)$$

де L_w – коефіцієнт суб'єктивного розміру збитків у випадку реалізації небезпечної події, визначається методом аналогій; $V_{\dot{\alpha}(\Delta t)}$ – коефіцієнт математичного очікування кількості подій (частота) за плановий період, визначається статистичним методом; K – коефіцієнт вагомості певних програм дій (заходів), визначається методом експертного опитування.

Взявши до уваги той факт, що існує клінічний аспект дослідження, ми вважали за доцільне спростити цю формулу за рахунок елімінації показників суб'єктивної оцінки.

Отже, формула набуває такого вигляду:

$$Ri = V_{\dot{\alpha}(\Delta t)} / L_{\dot{\alpha}(\Delta t)}, \quad (2)$$

де $V_{\dot{\alpha}(\Delta t)}$ – фактичний обсяг негативного результату за часом; $L_{\dot{\alpha}(\Delta t)}$ – фактичний обсяг позитивного результату за часом.

Водночас кожний показник ризику має бути визначений відповідно до впливу конкретного чинника ризику. Зважаючи на те що компоненти безпеки лікарні перебувають під впливом багатьох чинників ризику, ми вважали за доцільне й необхідне застосовувати також середньозважений показник ризику:

$$Ri_z = \frac{\Sigma Ri}{n}, \quad (3)$$

де ΣRi – сума клінічних результативних ризиків за окремими чинниками ризику; n – кількість чинників ризику.

Для практичної реалізації завдання здійснено логічний та індукційний аналіз основних положень кризового менеджменту й створено принципи його застосування для забезпечення безпеки лікарень.

Результати дослідження та їх обговорення.

1. Практичне застосування теорії управління ризиками в забезпеченні безпеки лікарень. Забезпечення безпеки лікарень потрібно розглядати як елемент реалізації принципу запобігання надзвичайним ситуаціям, а також зменшення медико-санітарних втрат. Тому ми вважали за доцільне розглянути застосування концепції і принципів безпеки лікарень як чинника оцінки ризиків, як компонента кризового менеджменту й управління ризиками під час катастроф будь-якого етіологічного характеру. Водночас надзвичайно важливим є питання виникнення ризиків під час ліквідації наслідків надзвичайних ситуацій і, відповідно до сучасних тенденцій менеджменту, управління такими ризиками. Теорія управління ризиками (Risk Management) потребує визначення ризиків, асоційованих із будь-яким чинником, що створює ризик, до яких належать практично всі ознаки, що характеризують будь-яке явище, в тому числі безпеку лікарні та її компонентів.

Для якісної оцінки ризику застосовано коефіцієнт математичного очікування зниження ефективності проведення діагностичних заходів у клінічній інтерпретації (табл. 1).

Таблиця 1

Коефіцієнт математичного очікування зниження ефективності проведення діагностичних заходів у клінічній інтерпретації

Коефіцієнт	Якісна характеристика ризику	Показник клінічного ризику
0	теоретично неможливий	0
1	мінімальний	від 0,01 до 0,09
2	несуттєвий	від 0,1 до 0,24
3	суттєвий	від 0,25 до 0,49
4	критичний	від 0,5 до 0,79
5	катастрофічний	0,8 і більше

Підвищення результативності безпеки лікарень за індикативним показником Індекс безпеки лікарень визначали методом зниження ризиків. При цьому для формування принципів динаміки застосовували розрахункову матрицю оцінювання ризиків безпеки лікарень (табл. 2).

Таблиця 2

Розрахункова матриця оцінки ризиків безпеки лікарень

Показник ризику	Семантичне значення показника ризику	Організаційні дії у клініці
0,8 і більше	Катастрофічний (А)	Здійснення невідкладних заходів
0,50–0,79	Критичний (В)	
0,25–0,49	Суттєвий (С)	Коригування існуючого порядку
0,10–0,24	Несуттєвий (D) «прийнятний ризик»	
0,01–0,09	Мінімальний (Е) «ризик, яким можна знехтувати»	Робота за планом
0,00	Теоретично неможливий «нульовий ризик»	

Представлена у табл. 2 розрахункова матриця вказує на той факт, що значення ризику може бути використане у плануванні подальшої роботи: якщо є катастрофічні та критичні показники ризику, то є потреба у прийнятті негайних заходів; якщо є суттєвий або ж несуттєвий («прийнятний ризик»), потрібно коригувати існуючий план роботи; якщо є мінімальний або ж теоретично неможливий ризик, можна знехтувати ним і продовжувати працювати.

Екстраполювавши основні принципи системи управління ризиком на заклади охорони здоров'я, ми виокремили такі етапи реалізації заходів зниження впливу чинників, які створюють ризик і визначають їх безпеку: визначення ризиків, проведення оцінки ризиків, їх аналіз, реалізація коригувальних заходів, повторна оцінка із застосуванням ризикорієнтованих засад і постійний контроль надалі. Реалізація практичних заходів щодо корекції впливу чинників, які створюють ризик, вимагає розробки та застосування окремих механізмів управління ризиками. При цьому попередня оцінка уразливості, що включає поглиблений аналіз потенційних загроз, а також структурної, неструктурної й організаційної вразливості закладу охорони здоров'я під час надзвичайних ситуацій а також дії, скеровані на зменшення такої вразливості, мають вирішальне значення щодо ефективності функціонування закладу за умов надзвичайних ситуацій.

Відповідно до рекомендацій ВООЗ члени оцінної команди повинні інтерпретувати результати Індексу безпеки лікарень у контексті інших медичних установ місцевої системи охорони здоров'я, місця розташування установи, а також демографічних і медичних

чинників ризику для населення на території, що обслуговується. Загальні рекомендації щодо інтерпретації значень Індексу безпеки лікарень і необхідних заходів наведено в табл. 3.

Таблиця 3

Інтерпретація значень Індексу безпеки лікарень та загальні рекомендації щодо необхідних заходів

Індекс безпеки	Класифікація	Необхідні заходи зменшення ризику
0,00–0,35	С – низький рівень безпеки	Необхідні негайні заходи втручання. Лікарня навряд чи зможе працювати під час надзвичайних ситуацій і лих або після них, а існуючі рівні безпеки й заходи реагування на надзвичайні ситуації та лиха недостатні для захисту життя пацієнтів і персоналу лікарні під час надзвичайних ситуацій та лих, а також після них
0,36–0,65	В – середній рівень безпеки	Необхідні заходи втручання в короткий термін. Поточні рівні безпеки та підготовки лікарні до реагування на надзвичайні ситуації і лиха такі, що безпека пацієнтів і персоналу, а також здатність лікарні працювати під час і після надзвичайних ситуацій і лих підлягають потенційному ризику
0,66–1,00	А – високий рівень безпеки	Цілком імовірно, що лікарня зможе працювати в разі надзвичайних ситуацій і лих. Проте рекомендується продовжувати виконання середньотермінових і довготермінових заходів, спрямованих на посилення спроможності лікарні реагувати на надзвичайні ситуації та лиха, а також на підвищення її рівня безпеки

Таким чином, згідно з рекомендаціями ВООЗ, за значення 0,00–0,35 Індекс безпеки лікарень визначається як С (низький рівень безпеки) – лікарня потребує термінових заходів втручання для підвищення рівня безпеки та функціонування за умов надзвичайних ситуацій. За значення 0,36–0,65 Індекс безпеки лікарень визначається як В (середній рівень безпеки) – лікарня потребує заходів втручання в короткий термін щодо підвищення рівня безпеки та функціонування за умов надзвичайних ситуацій. За значення 0,66–1,00 Індекс безпеки лікарень визначається як А (високий рівень безпеки) – лікарня, ймовірно, зможе працювати за умов надзвичайних ситуацій, але рекомендується продовжувати виконання запланованих заходів.

Застосувавши теорію управління ризиками до рекомендованої класифікації значень Індексу безпеки лікарень, отримали інформацію, що її наведено в табл. 4.

Таблиця 4

**Значення і характеристика клінічних ризиків
Індексу безпеки лікарень**

Індекс безпеки	Класифікація	Рівень безпеки	Значення ризику	Якісна характеристика ризику
0,00–0,35	C	низький	більше 0,80	катастрофічний
0,36–0,65	B	середній	0,53–0,80 і більше	критичний і катастрофічний
0,66–1,00	A	високий	0,00–0,52	від теоретично неможливого до критичного

Так, за високого рівня безпеки А і значення Індексу безпеки лікарень 0,66–1,00 якісна характеристика ризику відповідає п'яти градаціям, а саме – теоретично неможливий («нульовий ризик»), мінімальний ризик, несуттєвий ризик, суттєвий ризик, критичний ризик. За середнього рівня безпеки (В) і значення Індексу безпеки лікарень 0,36–0,65 якісна характеристика ризику відповідає двом градаціям: критичний ризик і катастрофічний ризик. За низького рівня безпеки (С) і значення Індексу безпеки лікарень 0,00–0,35 якісна характеристика ризику відповідає катастрофічному ризику.

Розподіл значень і класифікація Індексу безпеки лікарень залежно від значення ризику наведені в табл. 5.

Таблиця 5

Значення і класифікація Індексу безпеки лікарень залежно від значення ризику

Клінічний ризик	Якісна характеристика ризику	Індекс безпеки	Класифікація	Рівень безпеки
0,00	теоретично неможливий	1,00	A	Високий
0,01–0,09	мінімальний	0,91–0,99	A	Високий
0,10–0,24	несуттєвий	0,81–0,90	A	Високий
0,25–0,49	суттєвий	0,67–0,80	A	Високий
0,52	критичний	0,66	A	Високий
0,53–0,79	критичний	0,56–0,65	B	Середній
0,80 і більше	катастрофічний	0,36–0,55	B	Середній
Більше 1,8	катастрофічний	0,00–0,35	C	Низький

Аналіз інформації, наведеної в табл. 5, показав невідповідність класифікації значень Індексу безпеки лікарень у розрізі теорії управління ризиками, що особливо більш явна під час розгляду загальних рекомендацій залежно від показника ризику (див. табл. 2) та рекомендацій щодо необхідних для зниження ризику заходів залежно від значень Індексу безпеки лікарень (див. табл. 3).

Взявши до уваги все зазначене вище, рекомендована ВООЗ класифікація Індексу безпеки лікарень має бути адаптована до сучасної теорії управління ризиками (Risk Management).

2. Пропозиції щодо вдосконалення методики визначення Індексу безпеки лікарень. На основі інформації, поданої вище, запропоновано значення і класифікацію Індексу безпеки лікарень залежно від клінічного ризику (табл. 6).

Таблиця 6

Класифікація Індексу безпеки лікарень залежно від клінічного ризику

Індекс безпеки	Класифікація Індексу безпеки лікарень	Рівень безпеки	Клінічний ризик	Якісна характеристика ризику
1,00	A	високий	0,00	«нульовий ризик»
0,91–0,99	A	високий	0,01–0,09	мінімальний
0,81–0,90	B	середній	0,10–0,24	несуттєвий
0,67–0,80	B	середній	0,25–0,49	суттєвий
0,56–0,66	C	низький	0,50–0,79	критичний
0,34–0,55	C	низький	0,80–1,90	надкритичний
0,00–0,33	D	незадовільний	більше 2,0	катастрофічний

За значення 1,00 Індекс безпеки лікарень класифікується як А, тобто високий рівень безпеки, значення клінічного результативного ризику припинення функціонування лікарні за умов надзвичайних ситуацій становить 0,00 і характеризується як теоретично неможливий, або «нульовий ризик». За значення 0,91–0,99 Індекс безпеки лікарень класифікується як А, тобто високий рівень безпеки, значення клінічного результативного ризику припинення функціонування лікарні за умов надзвичайних ситуацій становить 0,01–0,09 і характеризується як мінімальний ризик. За значення 0,81–0,9 Індекс безпеки лікарень класифікується як В, тобто середній рівень безпеки, значення клінічного результативного ризику припинення функціонування лікарні за умов надзвичайних ситуацій становить 0,10–0,24 і характеризується як несуттєвий ризик. За значення 0,67–0,80 Індекс безпеки лікарень класифікується як В, тобто середній рівень безпеки, значення клінічного результативного ризику припинення функціонування лікарні за умов надзвичайних ситуацій становить 0,25–0,49 і характеризується як суттєвий ризик. За значення 0,56–0,66 Індекс безпеки лікарень класифікується як С, тобто низький рівень безпеки, значення клінічного результативного ризику припинення функціонування лікарні за умов надзвичайних ситуацій становить 0,50–0,79 і характеризується як критичний ризик. За значення 0,34–0,55 Індекс безпеки лікарень класифікується як С, тобто низький рівень безпеки, значення клінічно-

го результативного ризику припинення функціонування лікарні за умов надзвичайних ситуацій становить 0,80–1,90 і характеризується як надкритичний ризик. За значення 0,00–0,33 Індекс безпеки лікарень класифікується як D, тобто незадовільний рівень безпеки, значення клінічного результативного ризику припинення функціонування лікарні за умов надзвичайних ситуацій становить більше 2,00 і характеризується як катастрофічний ризик.

Таблиця 7

Перелік заходів для підвищення здатності лікарні реагувати на надзвичайні ситуації залежно від значень Індексу безпеки лікарень і характеристик ризику

Індекс безпеки	Ризик	Необхідні заходи щодо зменшення ризику
A	«нульовий»	Продовжувати роботу за планом, планове виконання заходів, спрямованих на посилення здатності лікарні реагувати на надзвичайні ситуації. Ймовірність припинення функціонування лікарні за умов надзвичайних ситуацій мінімальна
A	мінімальний	
B	несуттєвий	Виконувати заходи спрямовані, на підвищення здатності лікарні реагувати на надзвичайні ситуації в короткий термін. Існує ймовірність припинення функціонування лікарні за умов надзвичайних ситуацій
B	суттєвий	
C	критичний	Виконувати термінові заходи щодо підвищення здатності лікарні реагувати на надзвичайні ситуації. Ймовірність припинення функціонування лікарні за умов надзвичайних ситуацій висока
C	надкритичний	
D	катастрофічний	Виконувати екстренні заходи щодо підвищення здатності лікарні реагувати на надзвичайні ситуації. Лікарня навряд чи зможе працювати під час надзвичайних ситуацій

Загальні рекомендації щодо заходів, спрямованих на посилення здатності лікарні реагувати на надзвичайні ситуації залежно від значень Індексу безпеки лікарень і характеристик ризику, наведено в табл. 7.

Значення клінічного ризику на рівні мінімального або ж теоретично неможливого дозволяє знехтувати ризиком і продовжувати роботу за планом. Значення клінічного ризику на рівні несуттєвого або ж суттєвого засвідчує потребу виконання заходів щодо підвищення здатності лікарні реагувати на надзвичайні ситуації. За значення клінічного ризику на рівні критичного та надкритичного існує потреба у прийнятті негайних заходів щодо підвищення здатності лікарні реагувати на надзвичайні ситуації. За незадовільного рівня безпеки (D) і катастрофічного рівня клінічного ризику потрібно виконувати екстренні заходи щодо підвищення здатності лікарні реагувати на надзвичайні ситуації, тобто лікарня не зможе працювати під час надзвичайних ситуацій.

Висновки. Методика визначення Індексу безпеки лікарень – дієвий інструмент для оцінки ймовірності функціонування лікарняного закладу в разі надзвичайних ситуацій, що дозволяє отримати корисну інформацію про сильні та слабкі сторони лікарні та визначити необхідні заходи для підвищення її безпеки. Існуюча методика визначення Індексу безпеки лікарень потребує вдосконалення з урахуванням сучасних принципів кризового менеджменту. Забезпечення безпеки лікарень слід розглядати як елемент реалізації ризикорієнтованих принципів зменшення тягаря та обсягу медико-санітарних наслідків надзвичайних ситуацій. Тому вважаємо за доцільне вивчити застосування концепції і принципів методології визначення Індексу безпеки лікарень як компонента кризового менеджменту та механізму управління ризиками.

Список літератури

1. Гур'єв СО, Терентьєва АВ, Волянський ПБ. Кризовий менеджмент та принципи управління ризиками в процесі ліквідації надзвичайних ситуацій. Київ: ПП «СКД»; 2008.148 с. (Guryev S, Terenteva A, Volyansky P. Crisis management and principles of risk governance in the process of liquidation emergencies. Kyiv: PE "SKD"; 2008.148 p.)
2. Гур'єв СО, Шевчук ГА, Сацик СВ. Індекс безпеки лікарень. Практика управління медичним закладом. 2019;(100):70-76 (Huryev S, Shevchuk H, Satsyk S. Hospital Safety Index. Practice of the medical institution management. 2019;(100):70-76).
3. Овсяник ВМ. Кризові комунікації в умовах надзвичайних ситуацій. Вісник НАДУ при Президентіві України (Серія «Державне управління»). [Інтернет]. 2018 [цитовано 2018 Жов 23];2:105-111. Доступно: <http://visnyk.academy.gov.ua/?lang=ukr&tip=dop&tipn=Page&page=79> (Ovsianyk V. Crisis communications in emergency. Bulletin of the NAPA under the President of Ukraine (Series "Public Administration"). [Internet]. 2018 [cited 2018 Oct 23];2:105-111. Available from: <http://visnyk.academy.gov.ua/?lang=ukr&tip=dop&tipn=Page&page=79>).
4. Перша рейтингова система. 10 найгірших природних катаклізмів 21 століття [Інтернет]. Київ: ТОВ «Перша рейтингова система»; 2012 [оновлено 2012 Лист 24; цитовано 2012 Лист 24]. Доступно: <http://www.rate1.com.ua/ua/dovkillja/priroda/2391> (First Rating System. The 10 worst natural disasters of the 21st century [Internet]. Kiev: First Rating System LLC; 2012 [updated 2012 Now 24; cited 2012 Now 24]. Available from: <http://www.rate1.com.ua/ua/dovkillja/priroda/2391>).

5. Терентьєва АВ. Управління надзвичайними ситуаціями з елементами кризового менеджменту. Державне управління: удосконалення та розвиток. [Інтернет]. 2015 Вер [цитовано 2015 Вер 3];9:8. Доступно: <http://www.dy.nayka.com.ua/?op=1&z=881> (Terent'eva A. Emergency governance with elements of Crisis Management. Public administration: improvement and development. [Internet]. 2015 Sept [cited 2015 Sept 3];9:8. Available from: <http://www.dy.nayka.com.ua/?op=1&z=881>).
6. Asefzadeh S, Varyani AS, Gholami S. Disaster Risk Assessment in Educational Hospitals of Qazvin Based on WHO Pattern in 2015. Electron Physician. [Internet]. 2016 Jan [cited 2016 Jan 15];8(1):1770-1775. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4768927/> <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4768927/> <https://doi.org/10.19082/1770>
7. Craig McCool. How Hospitals Can Improve Crisis Management When Tragedy Strikes. [Internet]. Ann Arbor: Michigan Medicine; 2016 [updated 2016 July 15; cited 2016 July 15]. Available from: <https://labblog.uofmhealth.org/industry-dx/how-hospitals-can-improve-crisis-management-when-tragedy-strikes>
8. CRED. Natural Disasters 2017 [Internet]; Brussels: Center for Disaster Epidemiology Research (CRED) of Leuven Catholic University (Belgium), EM-DAT (International Disaster Database) is partly funded by USAID; 2018. [cited 2018 Jul 02]. 8 p. Available from: [file:///C:/Users/User/Downloads/adsr_2017%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/User/Downloads/adsr_2017%20(1).pdf)
9. Hospital safety index: guide for evaluators. 2nd ed. [Internet]. Geneva: World Health Organization and Pan American Health Organization, 2015 [cited 2017 Sept 20]; 176p. Available from: https://www.who.int/hac/techguidance/hospital_safety_index_evaluators.pdf
10. Prof. Guha-Sapir, 2018 Review of disaster events [Internet]; Brussels: Center for Disaster Epidemiology Research (CRED) of Leuven Catholic University (Belgium), EM-DAT (International Disaster Database) is partly funded by USAID; 2019. [cited 2019 Jan 24]. 6 p. Available from: <https://www.emdat.be/> <file:///C:/Users/User/Downloads/Review2018.pdf>
11. Wahlström M, editor. Sendai Framework for Disaster Risk Reduction 2015–2030. Proceedings of the Third UN World Conference on Disaster Risk Reduction; 2015 March 18; Sendai, Miyagi Prefecture, Japan. Geneva: United Nations Office for Disaster Risk Reduction; 2015; 32 p.

Стаття надійшла до редакції журналу 19.09.2019 р.

Аналіз застосування концепції Індексу безпеки лікарень як фактора оцінки ризиків і компонента кризового менеджменту

Г. А. Шевчук, С. О. Гур'єв, С. П. Сацук

Вступ. Представлено результати аналізу застосування концепції безпеки лікарні як компонента сучасного підходу до управління в кризових ситуаціях. Світовий досвід ліквідації катастроф, кількість та інтенсивність яких суттєво збільшилась за останні роки, свідчить про вразливість лікарень, ефективне функціонування яких гарантує зменшення медико-санітарних наслідків лих. Наслідком більш ніж 25-річної діяльності Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) у цьому напрямі стало впровадження методології «Індекс безпеки лікарень». Проведений попередньо аналіз виявив певні недоліки та потребу вдосконалення цієї методології.

Мета. Забезпечити підвищення безпеки лікарень для можливості їх ефективного функціонування з надання медичної допомоги хворим і постраждалим за умов надзвичайних ситуацій шляхом визначення та оцінки чинників ризику, організаційної, структурної та функціональної готовності закладів.

Матеріали й методи. Дослідження ґрунтується на аналізі інформації з наукових і спеціальних джерел, а саме: міжнародної бази даних катастроф (International Disaster Database, EM-DAT), Центру досліджень з епідеміології стихійних лих Католицького Університету Левена (Бельгія), офіційних звітів експертів ВООЗ стосовно стану безпеки лікарень. Для дослідження використано такі методи: синтематичний, формальної логіки, бібліографічний, управління ризиками. Проведено логічний аналіз інформації, визначення основних причинних недоліків і чинників ризику. Вперше застосовано методологію визначення ризиків як елемента кризового менеджменту оцінювання безпеки лікарні. Для якісного оцінювання ризиків використовували коефіцієнт математичного очікування зниження ефективності проведення заходів у клінічній інтерпретації, а також розрахункову матрицю оцінювання ризиків безпеки лікарень.

Результати. Аналіз загальних рекомендацій ВООЗ щодо інтерпретації значень Індексу безпеки лікарень із застосуванням теорії управління ризиками показав невідповідність класифікації таких значень у розрізі теорії управління ризиками, яка особливо більш явна при розгляді загальних рекомендацій залежно від показника ризику та рекомендацій щодо необхідних для зниження ризику заходів залежно від значень Індексу безпеки лікарень. Із огляду на це, ми запропонували адаптацію існуючої класифікації Індексу безпеки лікарень з урахуванням значень клінічного ризику.

Висновки. Забезпечення безпеки лікарень слід розглядати як елемент реалізації ризикорієнтованих принципів зменшення тягаря та обсягу медико-санітарних наслідків надзвичайних ситуацій. Тому вважаємо за доцільне розглядати застосування концепції і принципів методології визначення Індексу безпеки лікарень як компонента кризового менеджменту й механізму управління ризиками.

Ключові слова: заклади охорони здоров'я (лікарні), Індекс безпеки лікарень, надзвичайні ситуації, теорія управління ризиками, кризовий менеджмент.

The Analysis of Using the Concept of the Hospital Safety Index as the Assessment Risk Factor and the Component of Crisis Management

H. Shevchuk, S. Huryev, S. Satsyk

Introduction. The paper demonstrates the results of the analysis of using the concept of hospital security as the assessment risk factor and the component of modern approach to crisis management. The topicality of the items study is related to the fact, that modern society is facing increasing challenges due to the increase in the frequency and intensity of natural disasters and large accidents, in this case the world experience of elimination such disasters, indicates, that medical institutions firstly are hospitals, whose effective functioning is extremely necessary for reducing medical and sanitary outcomes, especially those that are vulnerable to the impact of emergency factors. The World Health Organization (WHO) has been working and supporting this area for over 25 years, and the intervention of the Hospital Safety Index methodology was the way of ensuring the safety of hospitals in emergencies and disasters. At the same time, our analysis of sources the scientific and specific information on assessing the state of the problem: determining the safety of hospitals revealed, that this methodology has certain shortcomings and needs to be improved.

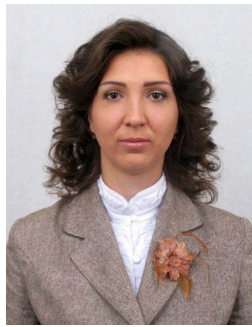
The aim of the study. According to the abstract above, we have set the goal: improving the safety of hospitals (health care facilities) for the possibility of their effective functioning in emergency situations by identifying, assessing risk factors and organizational, structural, functional readiness of institutions with extrapolation to the theory of risk management theory (Risk Management).

Materials and methods. Our research is based on the analysis of information from scientific and specialized sources, namely: International Disaster Database, EM-DAT, Center for Disaster Epidemiology Research (CRED) of Leuven Catholic University (Belgium), official WHO expert reports concerning the safety of hospitals. The research methods were: synthetic, bibliographic, risk management method and methods of formal logic. The logical analysis of the data and identification of main causal factors of deficiencies and risk factors was carried out. In our study, the methodology for identifying risks as an element of crisis management in assessing hospital safety was first used. For qualitative risk assessment, we have applied the coefficient of mathematical expectation of reducing the effectiveness of clinical interventions, as well as a calculated matrix for assessing hospital safety risks.

Results. Conforming to analyzing the WHO's general recommendations for interpreting hospital safety index with the use of risk management theory, it was detected that there are discrepancy in the classification of hospital safety index when the risk management theory is used, which is particularly more evident when considering general recommendations due to the index of the risk and recommendations, which is needed to reduce the risks, using Hospital Safety Index. In this regard, we have proposed an adaptation of the existing classification of the Hospital Safety Index, taking into account clinical risk values. The general recommendations are made accordingly to the necessary security measures and are adjusted, depending on the values of the Hospital Safety Index (HI) and the risk characteristics. The value of clinical risk at the level of minimum (0.00), with an IBD equal to 1.00 or theoretically impossible (0.01-0.09), IBL (0.91-0.99), allows to neglect the risk and continue work according to plan. Clinical risk values at the level of insignificant (0.10-0.24), IBD (0.81-0.90), or significant (0.25-0.49), IBD (0.67-0.80) - there is a need to take steps to increase the hospital's ability to respond to emergencies. The values of clinical risk at the level of critical (0,50-0,79), IBL (0,56-0,66) and more critical (0,80-1,90), IBL (0,34-, 0,55) - there is a need to take immediate steps to increase the hospital ability to respond to emergencies. And in case of poor security (0.33-0.00 IBD) and catastrophic clinical risk level (more than 2), urgent measures are needed to increase the hospital ability for respond to emergencies, that is, the hospital will not be able to work during emergencies.

Conclusions. The provision of hospital security should be considered as an element of implementation of risk-oriented principles of reduction the obstacles and volume of health consequences of emergencies, therefore we decided to consider the concept and principles of determination methodology of the Hospital Safety Index as the component of crisis management and mechanism of the risks government.

Keywords: health care institutions (hospitals), Hospital Safety Index, emergencies, theory of risk management, crisis management.



**З. О. Білоус¹, О. О. Абрагамович¹,
Н. А. Мазур², С. А. Рябокони²,
Н. В. Іленьків², Н. О. Бевза²**

¹ Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

² Клінічна лікарня «Львівська залізниця», філія центру охорони здоров'я на транспорті ПАТ «Укрзалізниця»

Гострий коронарний синдром у хворих на цукровий діабет 2-го типу (огляд літератури; опис клінічного випадку)

Вступ. За матеріалами Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), від серцево-судинних хвороб (ССХ) у світі щорічно помирає понад 17 млн людей, а до 2030 р. цифра смертності сягне близько 25 млн [21, 22]. Найпоширенішою тяжкою серцево-судинною хворобою з численними ускладненнями як в Україні, так і в усьому світі, незважаючи на значний успіх у вивченні патогенезу, клінічних ознак, діагностики та лікування залишається ішемічна хвороба серця (ІХС), зокрема гострий коронарний синдром (ГКС) [15, 16, 57]. ГКС включає нестабільну стенокардію (НС) та інфаркт міокарда (ІМ) з та без елевації сегмента ST, що посідає провідне місце в структурі смертності впродовж багатьох років [82, 108]. Щорічно у світі фіксують понад 15 млн випадків гострого ІМ. Смертність від ІМ в Україні становить 19 на 100 тис. населення [18]. Внутрішньолікарняна смертність у хворих на ІМ з елевацією сегмента ST і ІМ без елевації сегмента ST становить 4,6 і 4,3 % відповідно; через 12 місяців – уже 9,0 і 11,6 % [78]. Незважаючи на успіхи в лікуванні, дуже часто через коморбідні ураження прогноз несприятливий [13, 62, 122].

Мета дослідження. Зробити огляд літератури й опис клінічного випадку з метою з'ясувати особливості клінічного стану та патогенезу гострого коронарного синдрому у хворих на цукровий діабет 2-го типу.

Матеріали й методи дослідження. Використано контент-аналіз, метод системного та порівняльного аналізу, бібліосемантичний метод вивчення актуальних наукових досліджень особливостей ГКС у хворих на ЦД 2-го типу. Пошук джерел здійснено у наукометричних медичних базах інформації PubMed, Medline, Cochrane Library, Research Gate за ключовими словами: ГКС, ЦД, гострий коронарний синдром, цукровий діабет, гіперхолестеринемія, дисліпідемія, інсулінорезистентність, гіперглікемія. Проаналізовано 130 джерел англійською та українською мовами. Відібрано джерела, в яких висвітлено клінічні та па-

тогенетичні особливості ГКС у хворих на ЦД 2-го типу. Описано клінічний випадок.

Результати дослідження.

Огляд літератури. ВООЗ і Міжнародна діабетична федерація (МДФ) визначили цукровий діабет (ЦД) як епідемічну хронічну хворобу неінфекційної етіології. Захворюваність на ЦД має характер пандемії, охоплюючи більшість економічно розвинених країн. Кількість хворих на ЦД у усьому світі в 1990 р. сягала 80 млн, у 2000 р. – 160 млн, а до 2025 р., за припущенням, перевищить 300 млн [118].

Хворі на ЦД 2-го типу становлять до 90,0 % усієї популяції пацієнтів із ЦД. Соціальна значущість ЦД 2-го типу полягає у високому ризику виникнення тяжких хронічних мікро- і макросудинних ускладнень. Оскільки від виникнення ЦД 2-го типу до його виявлення може минути 7–12 років, то вже на час встановлення діагнозу до 50,0 % хворих мають ускладнення. Доведено, що троє з чотирьох хворих на ЦД 2-го типу помирають від ускладнень атеросклерозу, який у хворих на ЦД 2-го типу спостерігається на 10–15 років раніше, ніж у загальній популяції і частіше призводить до ГКС [88, 96].

Частота ускладнень ГКС у хворих на ЦД 2-го типу в декілька разів перевищує частоту у пацієнтів без ЦД [52, 91]. Наявність ЦД у хворих із ГКС є незалежним чинником ризику смерті, яка вдвічі вища ніж смертність у хворих із ГКС без супутнього ЦД [75].

Для ЦД характерна висока загальна смертність, відсоток якої зростає в наступні один–п'ять років після перенесеного ІМ [60, 68], оскільки дуже часто є множинні ушкодження судин вінцевого русла, підвищена активація внутрішньосудинного запалення на ґрунті гіперглікемії та гіперінсулінемії, посилена активність усіх ланок системи гемостазу [7, 27, 63]. Крім цього, у хворих на ЦД значно частіше виявляють артеріальну гіпертензію (81,0 і 66,0 % відповідно у хворих без ЦД) та ожиріння (28,5 і 18,6 %) [50, 116].

Збільшення вмісту у крові глюкози на 3,0 ммоль/л у хворих на ІМ підвищує смертність на 20,0 % у разі тривалого спостереження [59], а інтенсивний контроль глікемії достовірно знижує ризик мікросудинних ускладнень ЦД, але несуттєво впливає на макросудинні ускладнення і загальну смертність [89, 103, 112]. Після перенесення ІМ серед хворих на ЦД 2-го типу смертність упродовж першого року становить 15,0–34,0 %, сягаючи 45,0 % у наступні п'ять років, що вдвічі вище, ніж у загальній популяції. Летальність серед хворих на ІМ без ЦД 2-го типу становить 8,6 % порівняно з 16,1 % хворих на ІМ без ЦД відповідно. Тому, незважаючи на значні досягнення в лікуванні, хворі з ЦД 2-го типу є найбільш вразливою групою, адже зниження смертності серед них незначне. Невтішний прогноз для хворих на ЦД 2-го типу пояснюють прискореним виникненням атеросклерозу великих субепікардіальних судин і його швидким наростанням тяжкості за клінічними ознаками [2, 96].

ГКС у хворих на ЦД часто супроводжується менш вираженим больовим синдромом (або без типового больового синдрому), задишкою під час ходьби, серцебиттям. Те, що болу у ділянці серця немає, пояснюється нейропатією нервів, розгалужених у серцевому м'язі, та відсутністю первинного сигналу подразнення, якщо є ішемія, а також ІМ із некрозом чутливих рецепторів [54, 69]. ІМ у хворих на ЦД перебігає значно тяжче, атипово, часто без болю, характеризується значною поширеністю ішемії, повторним ІМ, раннім виникненням лівошлунчкової недостатності, які сукупно становлять високий ризик раптової смерті. Це зумовлено порушенням енергозабезпечення клітин, синтезу білків, електролітного обміну, обміну мікроелементів, окиснювально-відновних процесів, киснево-транспортної функції крові. Часто через відсутність болю під час ІМ хворі на ЦД не знають про перенесений ІМ, а задишку під час ходьби і навантаження, порушення ритму серця асоціюють лише з ЦД. Відсутність болю означає втрату лімітального чинника фізичних навантажень, що відповідно підвищує ризик гострого ІМ і раптової серцевої смерті у хворих на діабет [19, 38]. Частота асимптомної ішемії становить 2,0–4,0 % у загальній популяції хворих на ЦД 2-го типу і 30,0–50,0 % хворих на ЦД 2-го типу та ІХС. У дослідженнях із використанням тестів толерантності до фізичного навантаження значно вищу частоту «мовчазної» ішемії із депресією сегмента ST виявляють у хворих на ЦД [39].

Основними механізмами ураження судин, що лежать в основі виникнення ІХС у хворих на ЦД, є механічна обструкція (атеросклерозною бляшкою), динамічна обструкція (спазм нормальних чи атеросклерозно змінених артерій), мікрovasкулярна дисфункція. До специфічних чинників ризику атерогенезу у хворих на ЦД 2-го типу відносять гіперглікемію, гіперінсулінемію, інсулінорезистентність. Один із вагомих чинників ризику виникнення і наростання тяжкості атеросклерозу – атерогенна дисліпідемія, яка часто настає за декілька років до виникнення ЦД [9].

Появі клінічних симптомів у хворих на ГКС передує нестабільність із розривом атеросклерозної бляшки. Бляшки із загрозою розриву мають велике ліпідне ядро, низьку щільність гладеньком'язових клітин, високу щільність макрофагів, тонку фіброзну покривку з дезорганізованого колагену. Ліпідне ядро формує клітинну масу всередині колагенового матриксу бляшки [29].

Розрив атеросклерозної бляшки є наслідком поєднання різних чинників. Активний розрив атеросклерозної бляшки, ймовірно, асоційований із секрецією протеолітичних ензимів макрофагами, які можуть послабити фіброзну покривку. Фіброзна покривка, як звичайно, має великий вміст колагену типу I, що дає змогу витримувати значне розтягнення стінки судини. У фіброзній покривці постійно підтримується рівновага між синтезом колагену, модульованого факторами росту, і його розпадом під впливом матриксних металопротеаз (ММП) [66, 102–104].

Баланс між функціями ММП і тканинними інгібіторами матриксних металопротеаз (ТІМП) має вирішальне значення у підтримці гомеостазу позаклітинного матриксу. ММП – цинкзалежні ферменти, які синтезуються як неактивні (про-ММП) і можуть бути мобілізовані активованими макрофагами за допомогою простагландинзалежного механізму через видалення амінокислоти кінцевого домену пропептиду й експозиції каталітичного домену. Експресія ММП моноцитами/макрофагами може призвести до розриву атеросклерозної бляшки та виникнення ІМ. Доведено, що ММП-1, ММП-7, ММП-12 і ММП-13 наявні в сироватці крові за розриву атеросклерозної бляшки, спричинюють тромбоз і, як наслідок, ІМ. Стверджують, що збільшений вміст у сироватці крові ММП-2 і ММП-9 є у хворих із уперше виявленим ІМ [66, 102, 104]. Результати інших експериментальних досліджень свідчать, що після гострого ІМ збільшується ще й вміст у сироватці крові ММП-7. Збільшений вміст ММП-8 у сироватці крові асоціюється із кардіоваскулярним ризиком летальності. Великий вміст ММП-13 знаходили також у макрофагах атеросклерозних бляшок, проте залежності між її кількістю і ймовірністю кардіоваскулярної події не виявлено [106].

ММП можуть модулювати апоптоз через розщеплення туморнекротизувального фактора- α (TNF- α), активацію білків, що беруть участь у руйнуванні клітин (Fas) та їх рецепторів. Наприклад ММП-1, ММП-2, ММП-9, ММП-8, ММП-13 розщеплюють про-TNF- α [103, 104, 126, 128]. Уміст ММП регулюють ТІМП-1, ТІМП-2, ТІМП-3, ТІМП-4. Окрім цього, ТІМП-1 і ТІМП-4 контролюють проліферацію клітин і апоптоз за допомогою механізму, незалежного від процесів гальмування ММП [98].

Посилена експресія ММП порівняно з недостатньою мірою вираженими показниками ТІМП, особливо ТІМП-3, спостерігається у хворих на ЦД 2-го типу [103]. Відомо, що під час гіперглікемії порушується структура міжклітинного матриксу та базальної мембрани. Причиною є інсулінорезистентність, яка зу-

мовлює активацію компонентів позаклітинного матриксу: ММП і ТІМП, що призводить до ремоделювання базальної мембрани у хворих на ЦД і, як наслідок, до наростання тяжкості серцевої недостатності (СН). Аналіз літературних джерел свідчить, що елементи позаклітинного матриксу передають позаклітинні механічні сигнали кардіоміоцитам, що посилює ремоделювання міокарда [72, 74, 77, 84].

На підставі численних досліджень можна припустити, що в перспективі оцінку ТІМР-1, ММР-2 і ММР-9 у гострій фазі ІМ використовуватимуть як ефективний інструмент прогнозування віддалених кардіальних ускладнень у постінфарктних пацієнтів, а регуляцію активності ключових ферментів системи ММР/ТІМР розглядатимуть як один із потенційних напрямів лікування [12, 51, 79, 103].

Відомо, що ремоделювання міокарда посилюють ММП-1, ММП-2, ММП-3, ММП-8, ММП-9, ММП-12, ММП-13 ТІМП-1,-2,-3 [77]. Так, під впливом ММП-13 може зменшуватися кількість фібрoneктину, ламініну та фібрилярного білка у позаклітинному матриксі. ТІМП-2, ТІМП-4 і ТІМП-4 синтезуються, а ТІМП-1 експресується у невеликій кількості у здоровому серці, його вміст у крові збільшується під час ішемії серцевого м'яза. Збільшення вмісту у крові проММП-1 і ТІМП-1 може бути ранньою ознакою інтерстиційного фіброзу міокарда. Важливо зазначити також, що ММП-9 і ММП-2 провокують дилатацію лівого шлуночка (ЛШ) і СН, а показник ММП-2 асоціюється з незадовільним прогнозом ІМ [20].

Тромб, що утворюється в місці розриву або ерозії атеросклерозної бляшки, може спричинити швидкі зміни ступеня стенозу, а також призвести до субтотальної або тотальної оклюзії судини. Тромб, що з'являється у хворих на ГКС, переважно багатий на тромбоцити, може виділяти вазоконстрикторні субстанції, такі як серотонін і тромбоксан A_2 . Це зумовлює вазоконстрикцію у місці розриву атеросклерозної бляшки або в мікроциркуляторному руслі. Епізоди гострої трансмуральної ішемії, спровоковані локалізованим вінцевим вазоспазмом, призводять до значного звуження або оклюзії вінцевих судин [47].

Наявність макрофагів свідчить про запальний процес, який також характеризується наявністю активованих Т-лімфоцитів у місці розриву бляшки. Т-лімфоцити можуть виділяти різні цитокіни, які активують макрофаги та зумовлюють проліферацію гладеньком'язових клітин [36, 39, 85, 94, 120].

Відомо, що запалення відіграє неабияку роль у патогенезі ГКС, а маркери системного запалення, активація яких спричинена нестабільністю атеросклерозної бляшки, можна використовувати для оцінки ГКС та віддаленого прогнозу. Результати численних досліджень свідчать про негативний вплив С-реактивного протеїну (СРП), ТНФ- α , інтерлейкінів та інших маркерів запалення під час ІМ у шпитальний період і на віддалені результати лікування [53, 57, 76].

СРП – представник відразу декількох функціональних груп: медіаторів, транспортних білків, імуномо-

дуляторів. Він є високочутливим, але неспецифічним гострофазовим показником, що продукується у відповідь на більшість тканинних ушкоджень, інфекцію чи запалення. Збільшення вмісту СРП у крові може визначатися вже через 12–48 год. від початку запалення. Синтез СРП регулюється прозапальними цитокінами, передусім інтерлейкіном (ІЛ)-6, проте може продукуватися альвеолярними і наявними в атеросклерозній бляшці макрофагами, лімфоцитами. Пік вмісту СРП у крові корелює з максимальним збільшенням ІЛ-6. Синтез СРП можуть стимулювати не тільки ІЛ-6, а й інші цитокіни, зокрема ІЛ-1 β , тромбоцитарні фактори росту, ФНП- α [32]. СРП у поєднанні зі збільшеним вмістом у крові тропонінів є незалежними маркерами серцевої смерті за умов тривалого спостереження, їх прогностична значущість зростає за одночасного визначення, а також у поєднанні з клінічними маркерами. У хворих із ГКС вміст у крові одночасно ІЛ-6, СРП і тропоніну, досліджений у динаміці, достовірно збільшений [35, 128].

Поява атеросклерозу, швидкість наростання його тяжкості можуть значною мірою залежати від взаємозв'язаних порушень ліпідного обміну та імунозапальної активації [5, 8, 23]. Викликаючи агрегацію частинок ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) і ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) в атеромі, СРП полегшує їх захоплення макрофагами. Можна припустити, що СРП відіграє провідну роль у виникненні негативних ефектів за наявності судинного запалення, провокуючи не тільки ініціацію і ріст, але й дестабілізацію атерому [57].

Для хворих на ЦД 2-го типу, які перенесли не-Q-інфаркт міокарда, характерний більший вміст у крові СРП, прозапальних ІЛ-6 і ТНФ- α та протизапального ІЛ-10, ніж у практично здорових осіб. У хворих на ЦД 2-го типу з не-Q-інфарктом міокарда спостерігається вищий ступінь активності маркерів системного запалення, ніж за окремого перебігу ІХС та ЦД 2-го типу. Вираженість глікемії прямо впливає на вміст у крові СРП та ІЛ-10, а інсулінорезистентність прямо залежить від показників запальних маркерів у хворих із не-Q-інфарктом міокарда і ЦД 2-го типу [2, 18].

Основними маркерами запалення у пацієнтів із атеросклерозом окрім СРП є прозапальні цитокіни (ІЛ-1 і ІЛ-6), з одночасним зменшенням ІЛ-10, як протизапального цитокіна. Головними продуцентами ІЛ-1 є макрофаги та моноцити, а також В-лімфоцити. ІЛ-1 може індукувати більшість місцевих і загальних проявів запальної реакції за наявності атеросклерозу за рахунок підвищення адгезивності ендотелію судин, прокоагулянтної активності крові, посилює активацію клітин у вогнищі запалення і продукування ними інших цитокінів (ІЛ-6), простагландинів. Разом із ФНП- α ІЛ-1 посилює продукування колагену, регуляцію макрофагами активності ММР-12, що промотує міграцію моноцитів, а також експресію інших металопротеїназ із одночасною індукцією процесу проникності базальної мембрани, що призводить до формування атеросклерозної бляшки [31].

ІЛ-6 відомий як маркер запалення у вінцевих атеросклерозних бляшках [49, 107], є найбільш доведеним і вивченим серед інших цитокінів як предиктор несприятливого перебігу ІХС, що бере участь у дестабілізації атеросклерозної бляшки [17]. Уміст ІЛ-6 у крові збільшується під час ІМ, НС, черезшкірного вінцевого втручання [107]. Його величина дає змогу робити прогноз у пацієнтів, ушпиталених з приводу ГКС [35].

Відповідно до сучасного розуміння, ЦД асоціюється з протромбогенними змінами гемостазу та фібринолізу, що збільшує ризик виникнення ССХ [124]. У проспективному дослідженні В. J. Scholten і співавторів [115] виявлено асоціацію маркерів запалення у хворих на ЦД 2-го типу з коморбідним кардіоваскулярним ураженням і наростанням кальцинозу вінцевих артерій. Прозапальні цитокіни у хворих на ЦД не лише впливають на формування інсулінорезистентності периферійних тканин, але й відіграють важливу роль у зменшенні інсулінопродукувальної здатності підшлункової залози [83]. Так, активовані цитокіни, підсилюючи продукцію глюкокортикоїдів, спричинюють лейкоцитоз, зростання швидкості осідання еритроцитів, активації каскаду комплементу та коагуляції, що відіграє важливу роль у патогенезі та посиленні процесів судинного ураження, виникненні й дестабілізації атеросклерозних бляшок і тромботичній оклюзії судин [4, 10, 97].

Патологічні механізми, що лежать в основі ЦД та його макросудинних ускладнень, включають оксидативний стрес і запалення [87]. Як стверджують дослідники [100, 117], оксидативний стрес та інсулінова резистентність (ІР) асоційовані зі збільшенням вмісту ФНП- α , ІЛ-6, СРП та інших маркерів системного запалення у крові.

Медіатори запалення на зразок ІЛ-6, ФНП- α активують фосфорилування серинових аміногруп білка, що передає інсуліновий сигнал, із наступним пригніченням передавання всередину клітини та порушенням утилізації глюкози й виникненням гіперглікемії [99, 112, 118, 127].

До основних механізмів реалізації ефекту гіперглікемії належать: активація поліолового шляху метаболізму глюкози (сорбіт/альдозоредуктаза); глікування білків; вплив оксидативного стресу [65]; підвищення ролі діацилгліцеринів і активація ізоформ протеїнкінази у результаті посиленого утворення супероксидного радикала запальними клітинами крові, гладеньком'язовими клітинами, ендотеліоцитами [73, 114]. У хворих із ЦД відбувається глікування ліпопротеїдів (ЛП) із набуттям ними проатерогенних властивостей. Глікування білків, особливо апобілков ЛПДНЩ та ЛПНЩ, настає через здатність глюкози до неферментативного приєднання до них, що ускладнює розпізнавання тканинними В, Е-рецепторами цих модифікованих ЛП, пригнічує їх елімінацію з крові і посилює захоплення макрофагами з утворенням пінистих клітин. Крім цього, глюкоза здатна до автооксидації і активації вільнорадикальних процесів,

що є одним із найважливіших механізмів модифікації ЛП [71]. Це своєю чергою призводить до формування запальної відповіді з різкою експресією прозапальних цитокінів – ІЛ-6, ФНП- α , моноцитарного хемотаксичного протеїну-1 (MCP-1), молекул судинно-клітинної адгезії-1 (VCAM-1) та депресією протизапальних цитокінів (ІЛ-10) [36, 39, 56].

Окрім цього, за наявності оксидативного стресу виникають такі патологічні процеси, як оксидативна фіксація макромолекул, ушкодження мембран і тканин, порушення внутрішньоклітинних сигнальних шляхів, що ініціює виникнення хронічного запалення і внаслідок глікування рецепторів інсуліну провокує ІР із гіперінсулінемією [28, 73]. ІР є провідним патогенетичним механізмом ЦД та існує задовго до маніфестації хвороби. Наявність цього патологічного феномену спостерігається також у багатьох хворих із ізольованою артеріальною гіпертензією (АГ) і вважається незалежним предиктором СН [55]. ІР можна розглядати як патогенетичну основу ІХС та ЦД 2-го типу [64].

Гіперінсулінемія здатна активувати симпатичну нервову систему підсиленням вільнорадикальних процесів завдяки гіперстимуляції α -адренорецепторів і появі активних форм кисню під час біосинтезу катехоламінів. Гіперінсулінемія порушує авторегуляцію інсулінових рецепторів, що підсилює периферійну ІР. Крім цього, вільні жирні кислоти пригнічують гальмівну дію інсуліну на гліоконеогенез, унаслідок чого збільшується продукція глюкози печінкою, перешкоджають утилізації глюкози міоцитами, що також призводить до гіперглікемії і компенсаторної гіперінсулінемії.

Збільшення вмісту інсуліну у крові супроводжується посиленням синтезу тригліцеридів (ТГ). Одночасно послаблюється активність ліпопротеїніпази – ферменту, який також контролюється інсуліном і за наявності ІР стає нечутливим до його впливу. У разі зниження ліполітичної активності плазми уповільнюється елімінація ЛПДНЩ. У результаті в крові збільшується вміст ЛПДНЩ, ТГ. Зазначимо, що за наявності ІР частинки ЛПДНЩ мають менший розмір, щільніше ядро холестерину, активніше підходять до кровоплину відповідними рецепторами і самі виявляються «високоатерогеними» [101].

Посилення окиснення ЛПНЩ з підвищенням титру антитіл до них фіксують у пацієнтів з ГКС [92]. Зниження активності ліпопротеїніпази супроводжується зменшенням вмісту у крові ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ), оскільки вони утворюються в організмі у процесі гідролізу ЛПДНЩ. Що більше, гіперінсулінемія посилює катаболізм ЛПВЩ [33]. Дослідження останніх років показало, що у хворих на ЦД не лише кількісно зменшується антиатерогенний клас ЛПВЩ, але й може бути втрачена їх протективна функція через порушення структури складових білків за наявності прооксидантного та прозапального фенотипу [125].

Оскільки стінки судин є інсуліночутливими, під впливом надлишку інсуліну посилюється активність

рецепторів ЛПНЩ на поверхні ендотелію судин і зростає проникність ендотелію для ліпідів. Збільшення вмісту інсуліну у крові призводить до посиленої проліферації гладеньком'язових клітин і фібробластів, активації синтезу колагену – однієї з основних складових атеросклерозного ушкодження. Інсулін, як фактор росту, стимулює утворення також інших речовин із подібною дією, наприклад, інсуліноподібних факторів росту 1 і 2. Як наслідок, звужується просвіт артерій і зростає периферійний опір. Це положення підтверджують і експериментальні дослідження на тваринах, і той факт, що активна інсулінізація хворих на ЦД, як стверджують деякі автори, може підвищити ризик атеросклерозного ураження великих судин [105].

Відомо, що гіперінсулінемія призводить до наростання порушень у плазмовій ланці гемокоагуляції. Зокрема, інтенсивніше утворюється фібриноген, наростає гіперфібриногенемія і підвищується активність інгібітора тканинного активатора плазміногену I типу, що зумовлює ослаблення фібринолізу [86].

Якщо розглядати гіперінсулінемію і персистивну гіперглікемію як предиктори атеросклерозу, то патогенез і морфогенез діабетного ураження серця зумовлені не лише впливом гіперінсулінемії на ендотелій судин, енергетичні та метаболічні процеси в міокарді, але й безпосередньо асоційовані з токсикометаболічним ушкодженням кардіоміоцитів. Причиною прижиттєвого руйнування структур кардіоміоцитів, порушення структури сарколеми та її дериватів, зміни йонної рівноваги і зниження активності актоміозинового комплексу кардіоміоцитів є пряма глюкозотоксичність і виражена тканинна гіпоксія [71, 90].

Водночас активною системою, що підтримує судинний гомеостаз, регулюючи адекватний тонус судин відповідно до потреб і підтримання їх анатомічної структури, а також гемостаз і місцеве запалення, є ендотелій судин. Здоровий неушкоджений ендотелій унеможливує тромбоутворення на своїй поверхні [8]. Якщо функції ендотелію збережені, то переважає його вазодилатаційна, антикоагулянтна і протизапальна дія. Однак якщо ендотелій ушкоджується, динамічна рівновага зсувається у протилежний бік унаслідок порушення утворення вазоактивних речовин – формується ендотеліальна дисфункція (ЕД) [123].

Чинники ЕД різноманітні: ішемія чи гіпоксія, вікові зміни, вільнорадикальне ушкодження, дисліпопротеїнемія, дія цитокінів, ендогенна чи екзогенна інтоксикація, оксидативний стрес, гемодинамічне навантаження підвищеним артеріальним тиском тощо. Чинники, які продукують ендотеліальні клітини під час дисфункції, посилюють проліферативну активність гладеньком'язових клітин, посилюють їх фенотипову модуляцію. Новоутворені гладеньком'язові клітини синтезують у великій кількості складові міжклітинної речовини, що морфологічно виявляється дезорганізацією сполучної тканини [3, 58, 119].

Результати проспективних досліджень показали, що ЕД периферійних і вінцевих судин є чинником ризику смерті від серцево-судинних патологій [1, 11,

93] і, в тому числі, має вагоме значення у хворих на ЦД [121].

Один із важливих показників ЕД – недостатність утворення оксиду азоту (NO) ендотеліоцитами, що викликає розслаблення гладеньком'язових волокон судин. До цього призводять оксидативний стрес, продукція потужних вазоконстрикторів (ендопероксидів, ендотелінів), а також цитокінів і ТНФ- α , що пригнічують продукування NO [111, 121].

У фізіологічних умовах ензиматичне утворення NO в організмі людини й тварин із амінокислоти L-аргініну відбувається під дією P-450-подібних гемопротеїнів – NO-синтаз (NOS). За характером індукції та фізіологічними властивостями розрізняють конститутивну ізоформу NOS (cNOS) та індукцибельну NOS (iNOS). Конститутивні ізоформи є Ca^{2+} кальмодулін-залежними і синтезують NO у клітині постійно (конститутивно) в невеликій кількості, cNOS є менш потужними ензимами, ніж індукцибельні, їх поділяють на нейрональну (nNOS) та ендотеліальну (eNOS) ізоформи [40].

Усі ізоформи NOS подібні за структурою і механізмом каталітичної активності й експресуються як продукти різних генів. Більшість типів клітин організму людини має одну або декілька ізоформ NOS. За фізіологічних умов домінуючим ензимом, що забезпечує синтез NO у кровоносному руслі, є eNOS, що експресується на ендотелії судин і відіграє важливу роль у забезпеченні постійної (фізіологічно необхідної) кількості NO, який бере участь у реалізації механізмів локальної ендотеліальної цитопротекції та необхідний для підтримання гомеостазу судин. Крім ендотеліоцитів, eNOS експресується в еритроцитах, тромбоцитах, кардіоміоцитах та інших клітинах. Через зниження активності eNOS послаблюється ендогенна продукція NO ендотеліоцитами; воно є ключовою ланкою патогенезу ІХС [61, 70, 81, 95].

На протигагу оксиду азоту потужним вазоконстриктором, уміст якого у крові збільшується за наявності ЕД, є ендотелін-1 (E-1) – представник родини ендотелінів. Кількість E-1 має прогностичне значення для хворих на ІХС, зокрема на гострий ІМ, за наявності порушення ритму серця, легеневої і системної гіпертензії, є маркером функції ендотелію і вінцевого атеросклерозу [31].

У фізіологічних кількостях він утримує тонус судин зв'язуванням зі специфічними ендотеліновими рецепторами їх гладеньком'язових клітин. Окрім цього, E-1 має мітогенний вплив, що свідчить про його дію як паросткового чинника, у разі хвороб, які характеризуються підвищенням мітогенної активності клітинної популяції, унаслідок впливу на гладеньком'язові клітини та моноцити.

Ефект E-1 обмежується біологічними об'єктами, які розміщені поряд із місцем його синтезу – ендотеліальними клітинами. Проте E-1 знаходять і в плазмі крові здорових осіб, а його вміст у крові збільшений у разі серцево-судинних хвороб, асоційованих із дисфункцією ендотелію і спазмом вінцевих судин. Ін-

тенсивність синтезу і надходження у кров свідчить про його значення як місцевого гормону та як інтегрального показника функції ендотелію [6, 25].

Дослідження вмісту E-1 у крові та специфічної імунної реактивності в аорті людини, ушкодженої атеросклерозом, свідчить про його участь у патогенезі ІХС [37, 48, 91, 110]. Для дії E-1 характерна повільно наростаюча вазоконстрикція, що зумовлює ішемію міокарда. Основними активаторами синтезу E-1 є гіпоксія, ішемія, гострий стрес. Ці чинники активують транскрипцію інформаційної рибонуклеїнової кислоти (іРНК), синтез попередників ендотеліну, перетворення їх на E-1 і його секрецію за кілька хвилин [9, 14, 25]. Катехоламіни, ангіотензин II, ЛПНЩ, фактори росту, тромбін, тромбоксан A₂ і форболовий ефір активують внутрішньоклітинні механізми синтезу E-1 без взаємодії з рецепторами, безпосередньо впливаючи на протеїнкіназу C і вивільнення Ca²⁺ із саркоплазматичного ретикулулу [41].

Порушення співвідношення вазоконстрикторів і вазодилаторів призводить до послаблення тромборезистентності ендотелію, підвищеної агрегаційної здатності тромбоцитів і активності фактора згортання крові, пригнічення фібринолітичної здатності ендотелію, що призводить до виникнення атеротромбозу [67, 93].

Поєднання ГІМ з ЦД 2-го типу різко знижує функціональну активність ендотелію судинної стінки: потік залежну вазодилатацію, антикоагулянтну, антиагрегантну й антифібринолітичну активність, що корелюють із тяжкістю порушень вуглеводного обміну [34, 36]. Патогенетичні механізми ушкодження ендотелію за наявності інсулінорезистентності провокують превалювання тромбоемболічних ускладнень, загрозливих аритмій, застійної СН саме у хворих на ГІМ із супутнім ЦД 2-го типу [80].

На особливу увагу заслуговують процеси структурно-функціональної перебудови міокарда під впливом метаболічних змін, які об'єднані терміном «ремоделювання». Ремоделювання міокарда – це не лише геометричні зміни лівого шлуночка, а й клітинні та молекулярні реконструкції [26, 109].

З'ясовано, що наявність ІР призводить до погіршення діастолічної функції ЛШ [24]. Структурно-функціональними особливостями серця у хворих на ГІМ з супутнім ЦД 2-го типу є ремоделювання ЛШ, збільшення індексу сферичності, систолічна дисфункція ЛШ та лівого передсердя (ЛП), міокардіальний стрес і жорсткість міокарда. Дослідження виявило прямі кореляційні зв'язки між кінцево-діастолічним індексом ЛШ та вмістом у крові глюкози, інсуліну й індексом жорсткості міокарда, а також зворотний кореляційний зв'язок між фракцією викиду (ФВ) ЛШ і глікованим гемоглобіном [41].

Опис клінічного випадку. Наводимо клінічний випадок, який відображає клінічно-функціональні та патоморфологічні особливості ІМ у хворого Л., 66 років, за наявності ЦД 2-го типу. Хворий перебував на стаціонарному лікуванні в інфарктному відділі Клінічної лікарні Львівської залізниці. Під час шпи-

талізації скаржився на задишку, що турбувала як під час самообслуговування, так і у спокої упродовж останніх двох тижнів, незначний сухий кашель, що посилюється в положенні лежачи, набряки нижніх кінцівок до колін, виражену загальну слабкість.

Із анамнезу відомо, що наведені вище симптоми спостерігалися упродовж останніх двох тижнів і наростали за інтенсивністю, а також тиждень тому з'явилися виражені симетричні набряки нижніх кінцівок до колін. Амбулаторно за місцем проживання лікував пневмонію, проте поліпшення не настало. 15 років тому діагностовано ЦД 2-го типу. Уживав цукрознижувальні лікарські засоби (софор 1000,0 мг двічі на день, амарил 4,0 мг раз на день), останні 8 років – інсулінотерапія: пролонгований («Протафан» 20 ОД зранку та ввечері), а також інсулін короткої дії («Актрапід» 12,0–12,0–8,0 ОД, під час основних приймань їжі), дієти не дотримувався. Із 60-річного віку – інвалід III групи за загальним захворюванням. На пенсії з 58 років. Періодично проходив медичний огляд як монтер колії. Тривало відчував фібриляцію передсердь (тахіномосистолічний варіант), з приводу чого не лікувався, ліків для корекції гемостазу не вживав. Інколи підвищувався артеріальний тиск (АТ) – до 170/90 мм рт. ст., ліки для корекції АТ вживав спорадично (каптопрес). Через слабкість і задишку звернувся до лікарні, де після запису електрокардіограми (ЕКГ) скерований у інфарктний відділ для дообстеження та лікування.

ЕКГ (під час шпиталізації): тріпотіння передсердь (синдром А. Фредеріка), частота шлуночкових скорочень (ЧШС) 40 уд./хв. Електрична вісь серця (ЕВС) відхилена вліво, знижений вольтаж зубців ЕКГ ($R_1 + R_{II} + R_{III} = 9,0$ мм), наявність негативних зубців Т у V1-V4. Ішемія передньоперегородково-верхівкової ділянки ЛШ (рис. 1).

Ехокардіограма (ЕхоКГ) (під час шпиталізації): розміри лівого передсердя – 5,6 см, лівого шлуночка – 6,8 см, розміри правого шлуночка – 3,5 см, товщина міжшлуночкової перегородки – 1,4 см, задньої стінки ЛШ – 1,3 см, фракція викиду ЛШ – 36,0 %, діаметр висхідного відділу аорти – 3,9 см, тасс – 75,0 mmHg. Стулки клапана аорти звичайні, недостатність 1,0–1,5+. Кальцинати в основі задньої стулки мітрального клапана, недостатність 1,0+. Структура тристулкового клапана звичайна, недостатність 1,0+. Скоротливість міокарда значно знижена: акінезія міжшлуночкової перегородки, верхівки, передньої стінки ЛШ; гіпокінезія інших стінок ЛШ. Легенева гіпертензія. Випіт у порожнині перикарда до 1,6 см. Випіт у плевральній порожнині до 3,0 см.

Діагноз: «ІХС: гострий інфаркт міокарда з елевациєю сегмента ST по передньоперегородково-бічній стінці з переходом на задньодіафрагмальну стінку ЛШ; гіпертонічна хвороба: III стадія (ІМ), II ступінь, серцевий ризик IV (дуже високий); СН: II Б стадія зі зниженою систолічною функцією ЛШ (ФВ 30,0 %), та порушеною діастолічною функцією (I тип), функціональний клас (ФК) III за NYHA. ЦД 2-го типу, тяжкий перебіг, стадія декомпенсації».

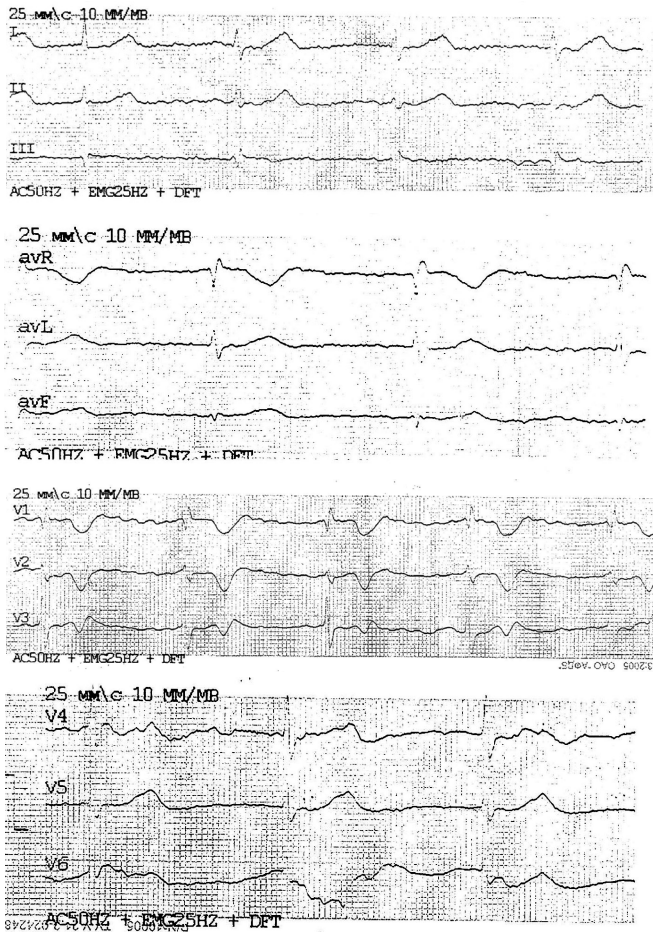


Рис. 1. Хворий Л., 66 років. ЕКГ під час шпиталізації.

Із огляду на стабільний стан хворого, ІМ тривалістю понад 24 год і недостатність у нього коштів, вирішено проводити медикаментозне лікування, з відтермінованою можливістю проведення коронарографії і стентування вінцевих артерій.

Через пів години після шпиталізації на ЕКГ додатково зафіксовано повну блокаду лівої ніжки пучка В. Гіса (БЛНПГ) (рис. 2), проте це не супроводжувалося погіршенням клінічних ознак хвороби.

Через три дні за наявності синдрому А. Фредеріка з ЧШС 43 уд./хв з'явилася часта шлуночкова екстрасистолія, з періодами за типом бігемінії. Зникла повна БЛНПГ, унаслідок чого настала ішемія передньоперегородкової ділянки з поширенням на верхівкову ділянку (рис. 3).

За цей час у пацієнта поліпшилося самопочуття, зменшились задишка, набряки на нижніх кінцівках, не було жодного епізоду болю в грудній клітці.

Ще через три дні на ЕКГ (рис. 4): тріпотіння передсердь, регулярна форма з середньою ЧШС 67 уд./хв. Неповна блокада правої ніжки пучка В. Гіса (БПНПГ), вогнищеві зміни передньоперегородково-верхівкової ділянки гіпертрофованого ЛШ. У цей же день на ЕКГ: фібриляція передсердь із ЧШС – 70 уд./хв, повна БПНПГ та задньої гілки ЛНПГ, відхилення ЕВС вправо, перевантаження правого шлуночка (рис. 4).

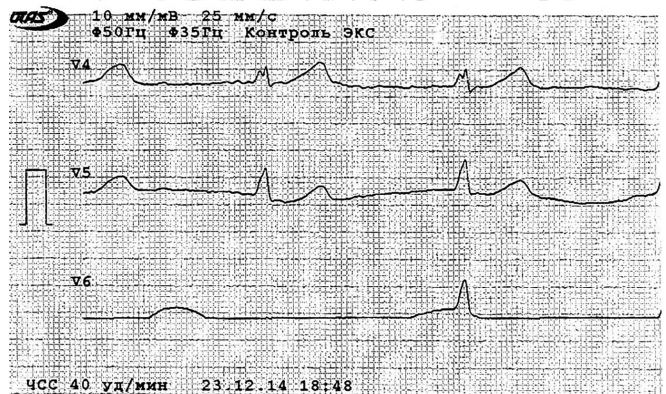
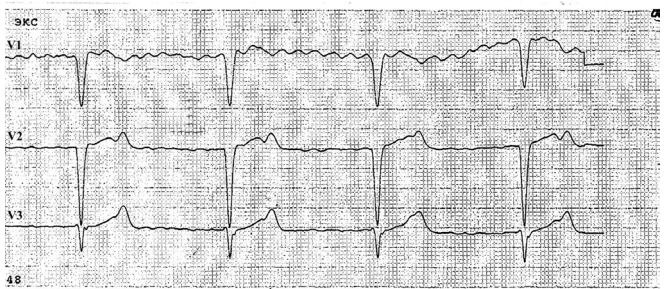
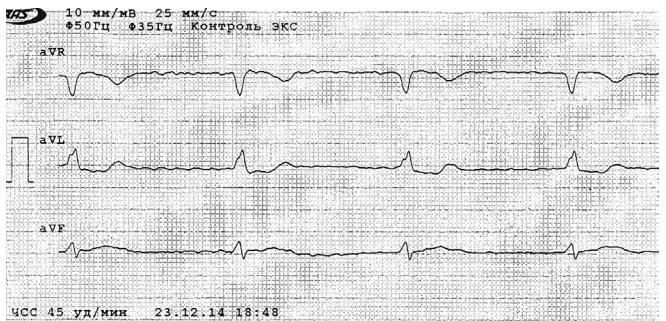
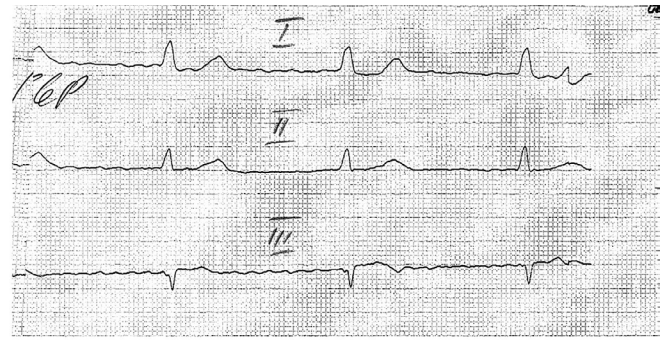
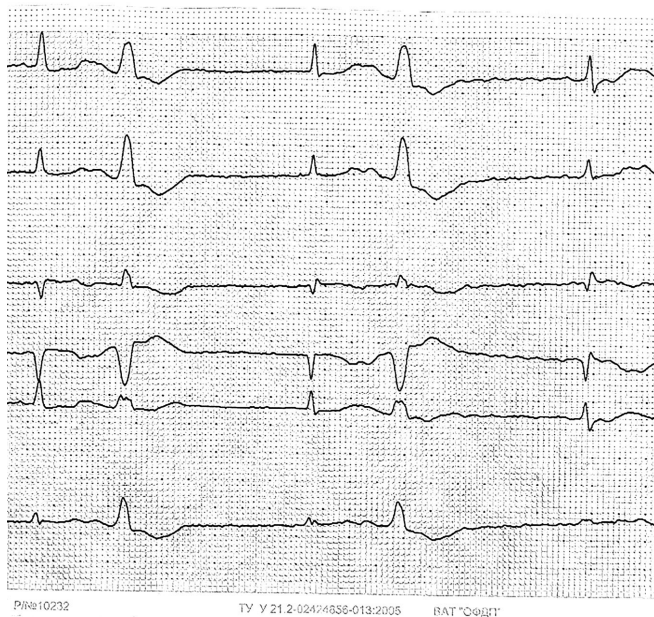


Рис. 2. Попередній випадок.

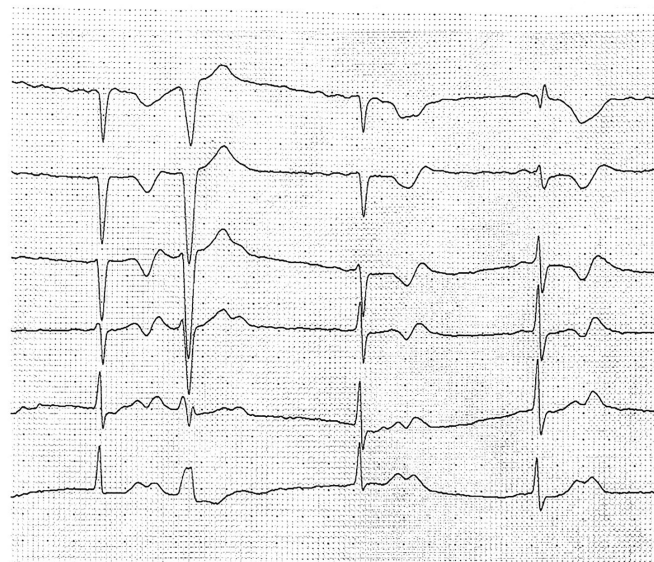
Через сім годин після запису цього ЕКГ у хворого раптово настала зупинка дихання і серцевої діяльності, реанімаційні заходи не допомогли.

Патолого-анатомічний діагноз. *Основна хвороба:* гострий трансмуральний інфаркт міокарда з ураженням передньої і бічної стінок та ділянки верхівки лівого шлуночка; стенозуювальні (>60,0 %) атеросклерозні бляшки огинаючої гілки лівої вінцевої артерії.

Ускладнення основної хвороби: фібринозно-геморагічний перикардит; пристінковий тромб лівого шлуночка; ішемічний інфаркт селезінки; двобічний гідроторакс, анасарка; ерозивна гастродуоденопатія; набряк легень.



Р/№10232 TV Y 21.2.02474636-013:2005 БАТ "ФЕДТ"



Р/№10232 TV Y 21.2.02474636-013:2005 БАТ "ФЕДТ"

Рис. 3. Попередній випадок.

Супутні хвороби: дегенеративний кальциноз стулок клапана аорти; складна вада клапана аорти; ексцентрична гіпертрофія міокарда обох шлуночків серця; бура індурація легень, мускатна печінка, ціанотична індурація нирок і селезінки; ожиріння; цукровий діабет: 2-й тип (за клінічними ознаками); пристінковий тромб біфуркації аорти на тлі атеросклерозних бляшок із атерокальцинозом і виразкуванням.

Із наведеного вище можна зробити висновок про невідповідність клінічної симптоматики, тяжкості й обширності ураження міокарда ЛШ у пацієнта зі STEMI та коморбідним ЦД. Мінливі зміни на ЕКГ, відсутність типової елевачії сегмента ST у відповідних відведеннях ЕКГ та наявність поперемінних блокад ЛНПГ і ПНПГ, синдром А. Фредеріка не відображають істинного патоморфологічного стану міокарда. Тому розширення уявлень про патогенез ІМ з коморбідним ЦД 2-го типу дають змогу точніше діагностувати й надавати адекватну допомогу хворим.

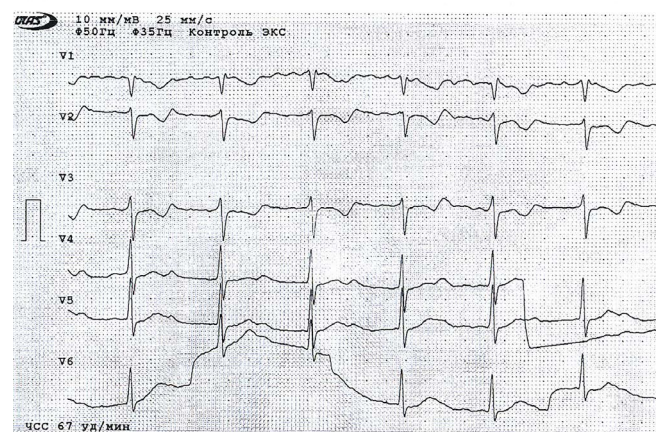
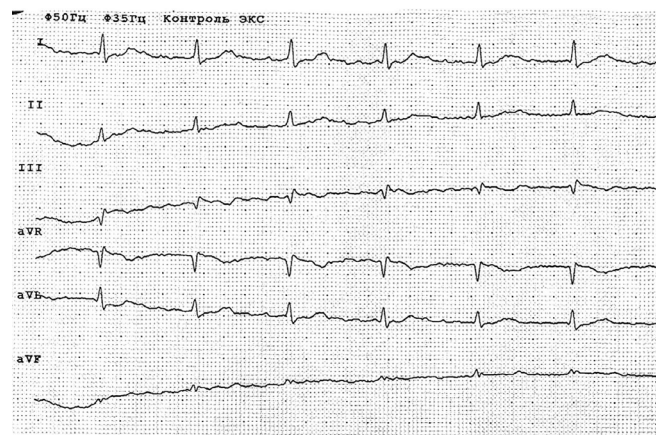


Рис. 4. Попередній випадок.

Висновки. Ключовими проблемами курації хворих із гострим коронарним синдромом і цукровим діабетом 2-го типу є своєчасна і точна діагностика, оцінка ступеня ризику та прогнозу хвороби, призначення оптимального алгоритму лікування. Із огляду на це, слід актуалізувати з'ясування особливостей зв'язків між окремими патогенетичними механізмами прискороного атерогенезу у хворих на цукровий діабет, що дасть змогу розширити можливості лікувального впливу на ці процеси.

Сьогодні ще недостатньо вивчено роль інсулінорезистентності, ендотеліальної дисфункції, порушень у системі металопротеїназ і цитокінів, імунозапальних маркерів у дестабілізації атеросклерозного процесу та подальшого виникнення інфаркту міокарда у хворих на цукровий діабет, взаємозв'язки цих чинників із ліпідними порушеннями. Дискутабельним є питання впливу інсулінорезистентності на систему позаклітинного матриксу. Не з'ясовано остаточно вплив кожного окремого патогенетичного маркера на клінічний перебіг і виникнення ускладнень. Тому вивчення особливостей клінічного перебігу гострого коронарного синдрому у хворих із коморбідним цукровим діабетом 2-го типу й визначення предикторів ускладнень має важливе значення для поліпшення прогнозу.

Докладне вивчення патогенетичних основ, механізмів виникнення, підходів до своєчасної діагностики може не тільки зменшити ризик, а й вивести на якісно нові стратегічні позиції профілактику та лікування хворих.

Список літератури

1. Абрагамович МО, Абрагамович ОО, Фармага МЛ. Уміст деяких вазоактивних гуморально-метаболических чинників у хворих на цирроз печінки та їх участь у патогенезі коморбідних синтропічних уражень системи кровообігу. Львівський клінічний вісник. 2017;4(20):40–53 (Abrahamovych M, Abrahamovych O, Farmaha M. The content of some vasoactive humoral-metabolic factors in patients with cirrhosis and their participation in pathogenesis of comorbid syntropical damages of cardiovascular system. Lviv Clinical Bulletin. 2017;4(20):40-53) (Ukrainian). <https://doi.org/10.25040/lkv2017.04.040>
2. Алтунина ЛВ. Цитокиновий дисбаланс у хворих на ЦД 2 типу, що перенесли не-Q-інфаркт міокарда. Проблеми ендокринної патології. 2016;4:7–13 (Altunina N. Cytokine imbalance in patients with type 2 diabetes mellitus who have had non-Q-myocardial infarction. Problems of Endocrine Pathology. 2016;4:7-13) (Ukrainian).
3. Амосова КМ, Ткаченко ЛО, Рокита ОІ. Стан функції ендотелію артеріального русла з ранньою післяінфарктною стенокардією і фактори, які його визначають. Український кардіологічний журнал. 2009;2:11–15 (Amosova K, Tkachenko L, Rokita O. The endothelium conditions of the arterial bed with early post-infarction angina and factors determining it. Ukrainian Journal of Cardiology. 2009;2:11-15) (Ukrainian).
4. Беловол АН, Кравчун ПГ, Трифонова НС, Рындина НГ. Состояние провоспалительного цитокинового звена у больных с нестабильной стенокардией и сахарным диабетом 2-го типа в зависимости от функционального класса хронической сердечной недостаточности. Международный медицинский журнал. 2013;2:40–42 (Belovol A, Kravchun P, Trifonova N, Ryndina N. The state of the pro-inflammatory cytokine level in patients with unstable angina and type 2 diabetes mellitus depending on functional class of chronic heart failure. International Medical Journal. 2013;2:40-42) (Russian).
5. Біловол ОМ, Кравчун ПП. Активність фактора некрозу пухлин-альфа та інтерлейкіну-6 в сироватці крові у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2-го типу. Ліки України. 2008;8(144):101–103 (Bilovol O, Kravchun P. The activity of tumor necrosis factor α (TNF- α) and interleukin 6 (IL-6) in patients with ischemic heart disease (IHD) combined with diabetes mellitus type 2 (DM 2). Medicine of Ukraine. 2008;8(144):101-103) (Ukrainian).
6. Білоус ЗО, Абрагамович ОО. Особливості ендотеліальної функції, ліпідного спектра крові та варіабельності серцевого ритму у хворих на стабільну стенокардію залежно від частоти серцевих скорочень. Львівський клінічний вісник. 2016;4(16):8–14 (Bilous Z, Abrahamovych O. The Peculiarities of the Endothelial Function, Blood Lipid Spectrum and Heart Rate Variability in Patients with Stable Angina, Depending on the Heart Rate Frequency. Lviv Clinical Bulletin. 2016;4(16):8-14) (Ukrainian). <https://doi.org/10.25040/lkv2016.04.008>
7. Валуєва СВ, Денисюк ВІ. Пілотний реєстр гострих коронарних синдромів з елевацією сегмента ST STIMUL: характеристика хворих, організація медичної допомоги на госпітальному етапі лікування. Український кардіологічний журнал. 2013;6:22–26 (Valueva S, Denisyuk V. The pilot registry of acute coronary syndromes with ST segment elevation "STIMUL": results of in-hospital medical care depending on the method of treatment. Ukrainian Journal of Cardiology. 2013;6:22-26) (Ukrainian).
8. Гавриленко ТІ, Слободський ТА, Корніліна ОМ. Цитокинпродукующая властивість мононуклеарних клітин та рівень ендотеліну в плазмі крові у хворих на стабільну стенокардію напруження. Український медичний часопис. 2012;2(88):134–136 (Gavrilenko T, Slobodskyi V, Kornilina O. Cytokine-production activity of mononuclears and endothelin level in plasma of patients with stable angina. Ukrainian Medical Journal. 2012;2(88):134-136) (Ukrainian).
9. Головченко ЮІ, Терещинская МА. Обзор современных представлений об эндотелиальной дисфункции. Consilium Medicum Ukraina. 2008;11:38–40 (Golovchenko Y, Trishchynska M. Modern conception of cerebral vessel endothelium physiology and pathology. Consilium Medicum Ukraina. 2008;11:38-40) (Russian).
10. Гончарюк ДО, Христич ТМ, Федів ОІ, Телекі ЯМ. Роль С-реактивного білка в розвитку хронічної запальної реакції, атеросклерозу, інсулінорезистентності у хворих із поєднанням атеросклерозу та хронічного панкреатиту. Практична ангіологія. 2012;3-4(52-53):26–32 (Hontsaryuk D, Khristich T, Fediv O, Teleki J. Predictive value of C-reactive protein in the development of chronic inflammatory response, atherosclerosis, insulin resistance in patients with a combination of atherosclerosis and chronic pancreatitis. The Practical Angiology. 2012;3-4(52-53):26-32) (Ukrainian).
11. Гребеник МВ, Микуляк ВР, Зоря ЛВ. Динаміка рівня оксиду азоту у хворих на гострий інфаркт міокарда на фоні комплексної терапії із застосуванням L-аргініну. Буковинський медичний вісник. 2013;3(67):142–144 (Grebenuk M, Mykulyak V, Zorja L. Dynamics of level of nitric oxide in patients with acute myocardial infarction on the background of complex treatment with L-arginine use. Bukovinian Medical Herald. 2013;3(67):142-144) (Ukrainian).
12. Гринь ВК, Басов ОІ, Ватулін МТ, Воробйов АС. Роль системи матриксних металопротеїназ та їх тканинних інгібіторів у формуванні постінфарктного ремоделювання серця. Буковинський медичний вісник. 2012;16(2):152–156 (Grin V, Bassov O, Vatutin N, Vorobyov A. The role of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors system in the formation of post-infarction cardiac remodeling. Bukovinian Medical Herald. 2012;16(2):152-156) (Ukrainian).
13. Гуменюк АФ. Аспекти раціонального лікування серцево-судинних хворих з поліморбідними ураженнями. Український медичний часопис. 2009;5(73):25–32 (Gumenuk A. View on the problem of rational treatment of patients with cardio-vascular pathology and polymorbid conditions. Ukrainian Medical Journal. 2009;5(73):25-32) (Ukrainian).
14. Денисюк ВІ, Валуєва СВ. Дисфункція ендотелію як предиктор ризику виникнення хвороб серцево-судинної системи. Серце і судини. 2006;3:104–107 (Denisyuk V, Valueva S. Endothelial dysfunction as a predictor of cardiovascular disease. Heart & Vessels. 2006;3:104-107) (Ukrainian).
15. Дзяк ГВ, Більченко ОВ. Тактика сімейного лікаря у веденні хворих з найбільш поширеними серцево-судинними захворюваннями: методичні рекомендації. Київ: Medical Cards; 2012. 88 с. (Dzyak G, Bilchenko O. Family physician tactics in managing patients with the most common cardiovascular disease: methodical recommendations. Kyiv: Medical Cards; 2012. 88 c.) (Ukrainian).
16. Дунаєва ІП. Особливості протизапальної цитокинової ланки у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2-го типу. Проблеми ендокринної патології. 2013;2:28–32 (Dunaeva I. Features of anti-inflammatory cytokine link in patients with coronary heart disease and type 2 diabetes. Problems of Endocrine Pathology. 2013;2:28-32) (Ukrainian).
17. Ершова ОБ, Белова КЮ, Новикова ИВ і др. Роль цитокинов в розвитку серцево-сосудистих захворювань і остеопороза (обзор літератури). Остеопороз і остеопатія. 2011;3:33–35 (Ershova O, Belova K, Novikova I. The role of cytokines in the development of cardiovascular disease and osteoporosis. Osteoporosis and Osteopathy. 2011;3:33-35) (Russian).

18. Заїкіна ТС, Цівенко ВМ, Глебова ОВ, Сапричова ЛВ, Леонідова ВІ. Динаміка маркерів пошкодження ендотелію – sVE-каргерину, sCD40-ТМгАН, qA, фактора Віллебранда у хворих на гострий інфаркт міокарда з супутнім цукровим діабетом 2 типу. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2015;15(2):93–98 (Zaikina T, Tsivenko V, Glebova O, Sapricheva L, Leonidova V. Dynamics of endothelial damage markers - SVE-cadherin, von Willebrand factor in patients with acute myocardial infarction and concomitant diabetes mellitus type 2. Actual Problems of Modern Medicine. 2015;15(2):93-98) (Ukrainian).
19. Зубкова СТ, Тронько НД. Сердце при эндокринных заболеваниях: монография. Київ; 2006. 200 с. (Zubkova S, Trunko N. Heart in endocrine diseases: monography. Kyiv; 2006. 200 c.) (Ukrainian).
20. Ковалева ОН, Колосов ЕВ, Белая НВ, Болокадзе ЕА. Система матриксной металлопротеиназы-1 и формирование ремоделирования левого желудочка при гипертонической болезни. Серце і судини. 2006;2(14):60–65 (Kovalyova O, Kolosov E, Belaya N, Bolokadze E. Matrix metalloproteinase-1 system and formation of left ventricular remodeling in hypertensive disease. Heart & Vessels 2006;2(14):60-65) (Russian).
21. Коваленко ВМ, Корнацький ВМ, Кириченко АГ та ін. Хвороби системи кровообігу як медико-соціальна і суспільно-політична проблема: аналітико-стат. посіб. Коваленко ВМ, ред. Київ; 2014. 279 с. (Kovalenko V, Kornatskyi V, Kyrychenko A et al. Diseases of the circulatory system as medical-social and socio-political problem. Kyiv; 2014. 279 c.) (Ukrainian).
22. Коваленко ВМ, Корнацький ВМ. Регіональні медико-соціальні проблеми хвороб системи кровообігу. Динаміка та аналіз: аналітико-стат. посіб. Київ; 2013. 69 с. (Kovalenko V, Kornatskyi V. Regional medical and social problems of cardiovascular diseases: analytical and statistical manual. Kyiv; 2013. 69 c.) (Ukrainian).
23. Коваленко ВМ, Лисенко ГІ, Хімїон ЛВ, Гармиш ОО. Роль імунно-запальних і ліпідних факторів у прогресуванні атеросклерозу і розвитку судинних ускладнень у хворих на ревматоїдний артрит. Семейная медицина. 2012;2:97–101 (Kovalenko V, Lysenko G, Himion L, Garmysh, O. The role of immune-inflammatory and lipid factors in the progression of atherosclerosis and the development of vascular complications in patients with rheumatoid arthritis. Family Medicine. 2012;2:97-101) (Ukrainian).
24. Колесник МЮ. Вплив інсулінорезистентності на структурно-функціональний стан міокарда лівого шлуночка у чоловіків із неускладненою артеріальною гіпертензією. Буковинський медичний вісник. 2014;18(4):55–59 (Kolesnyk M. Influence of insulin resistance on the structural and functional state of the myocardium of left ventricle in males with uncomplicated hypertension. Bukovinian Medical Herald. 2014;18(4):55-59) (Ukrainian).
25. Коркушко ОВ, Лишневак ВЮ, Дужак ГЮ. Возрастные особенности функционального состояния эндотелия микрососудов. Кровообіг і гемостаз. 2007;4:5–11 (Korkushko O, Lishnevskaya V, Duzak H. Age features a functional state of the microvascular endothelium. Circulation and Hemostasis. 2007;4:5-11) (Russian).
26. Котелюх МЮ, Кравчун ПГ. Роль компонентів позаклітинного матриксу в розвитку гострого інфаркту міокарда та цукрового діабету II типу (огляд літератури). Проблеми ендокринної патології. 2015;4:111–118 (Koteljuh M, Kravchun P. The role of extracellular matrix components in the development of acute myocardial infarction and type II diabetes mellitus. Problems of Endocrine Pathology 2015;4:111-118) (Ukrainian).
27. Кравчун ПІ, Бабаджан ВД, Заїкіна ТС. Вплив фібринолітичної терапії на частоту розвитку ускладнень в гострий період інфаркту міокарда у хворих із супутнім цукровим діабетом 2 типу. Проблеми ендокринної патології. 2015;3:38–43 (Kravchun I, Babadzhan V, Zaikina T. Influence of fibrinolytic therapy on the incidence of complications during the acute period of myocardial infarction in patients with diabetes mellitus type. Problems of Endocrine Pathology. 2015;3:38-43) (Ukrainian).
28. Крячок ТА, Вавилова ЛЛ. Гіперглікемія як компонент метаболічного синдрому та як найважливіший фактор його розвитку. Буковинський медичний вісник. 2014;18(1):54–57 (Kriachok T, Vavilova L. Hyperglycemia as a component of metabolic syndrome and the main important factor of its progression. Bukovinian Medical Herald. 2014;18(1):54-57) (Ukrainian).
29. Кухарчук ВВ. Спорные и нерешенные вопросы в проблеме атеросклероза в первой декаде XXI века. Терапевтический архив. 2009;81(5):14–22 (Kukharchuk V. Disputable and unsolved problems in the first decade of the XXI century. Therapeutic Archive. 2009;81(5):14-22) (Ukrainian).
30. Лаповець ЛС, Луцик БД, Лебедь ГБ та ін. Посібник з лабораторної імунології. Львів; 2014. 290 с. (Lapovets L, Lutsyk B, Lebed H. Manual of Laboratory Immunology. Lviv; 2014. 290 c.) (Ukrainian).
31. Лутай МІ, Голикова ІП, Слободскої ВА. Роль дисфункції ендотелію, запалення і дисліпідемії в атерогенезі. Український кардіологічний журнал. 2007;5:37–47 (Lutay M, Golikova I, Slobodskoy V. Role of endothelial dysfunction, inflammation and dyslipidemia in atherogenesis. Ukrainian Journal of Cardiology. 2007;5:37-47) (Russian).
32. Милотина ОВ, Чичерина ЕН. Прогностическая роль С-реактивного белка в развитии риска кардиальных событий. Российский кардиологический журнал. 2011;1(87):71–73 (Milyutina O, Chicherina E. Prognostic role of C-reactive protein and cardiac event risk. Russian Journal of Cardiology. 2011;1(87):71-73) (Russian).
33. Нетяженко В, Барна О, Соломенчук Т. Атеросклероз при цукровому діабеті II типу: стратегія лікування дисліпідемій. Ліки України. 2003;10:4–10 (Netyazhenko V, Barna O, Solomenchuk T. Atherosclerosis in type II diabetes mellitus: a strategy for the treatment of dyslipidemias. Medicine of Ukraine. 2003;10:4-10) (Ukrainian).
34. Петина ММ, Гороховская ГН, Мартынов АИ. Эндотелиальная дисфункция у больных с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа. Российский кардиологический журнал. 2011;2(88):32–36 (Petina M, Gorokhovskaya G, Martynov A. Endothelial dysfunction in patients with coronary heart disease and type 2 diabetes mellitus. Russian Journal of Cardiology. 2011;2(88):32-36) (Russian).
35. Попкова ТВ, Новикова ДС, Насонов ЕЛ. Интерлейкин-6 и сердечно-сосудистая патология при ревматоидном артрите. Научно-практический ревматологический журнал. 2011;4:64–72 (Popkova T, Novikov D, Nasonov E. Role of interleukin-6 in the development of atherosclerosis in rheumatoid arthritis. Rheumatology Science and Practice. 2011;4:64-72) (Russian).
36. Ребров АП, Воскобой НВ. Роль воспалительных и инфекционных факторов в развитии атеросклероза. Терапевтический архив. 2004;1:78–81 (Rebrov A, Voskoboy N. The role of inflammatory and infectious factors in the development of atherosclerosis. Therapeutic Archive. 2004;1:78-81) (Russian).

37. Руда ММ, Парфенова ЕВ, Карпов ЮА. Предшественники эндотелиальных клеток: роль в восстановлении функции эндотелия и перспективы терапевтического применения. Кардиология. 2008;1:66–73 (Ruda M, Parfenova E, Karpov Y. Circulating precursors of endothelial cells: role in restoring endothelial function and prospects for therapeutic use. *Cardiology*. 2008;1:66-73) (Russian).
38. Сергієнко ОО, Єфімов АС, Єфімов ДА, Сергієнко ВО. Діабетична кардіоміопатія. Львів; Київ: Кварт; 2007. 341 с. (Sergienko O, Yefimov A, Yefimov D, Sergienko V. *Diabetic Cardiomyopathy*. Lviv; Kyiv: Quart; 2007. 341 с.) (Ukrainian).
39. Серик СА, Ченчик ТА, Сердобинская-Канивец ЭН и др. Интерлейкин-10 и про-/противовоспалительный цитокиновый баланс при сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2-го типа. Український терапевтичний журнал. 2012;3-4:58–63 (Serik S, Chenchik T, Serdobinskaia-Kanivets E, Bondar T. Interleukin-10 and pro-/anti-inflammatory cytokine balance in heart failure patients with type 2 diabetes mellitus. *Ukrainian Therapeutically Journal*. 2012;3-4:58-63) (Russian).
40. Сибірна НО, Люта МЯ, Климишин НІ. Молекулярні механізми депонування оксиду азоту в еритроцитах. Біологічні Студії. 2010;4(1):143–160 (Sybirna N, Lyuta M, Klymyshyn N. Molecular mechanisms of nitric oxide deposition in erythrocytes. *Studia Biologica*. 2010;4(1):143-160) (Ukrainian). <https://doi.org/10.30970/sbi.0401.080>
41. Сиволап ВД, Михайловська НС. Особливості післяінфарктного ремоделювання серця у хворих на Q-інфаркт міокарда та цукровий діабет 2 типу. Запорізький медичний журнал. 2012;2(71):56–59 (Syvolap V, Mykhailovska N. Features of postinfarction cardiac remodeling in patients with Q-myocardial infarction diabetes mellitus type 2. *Zaporozhye Medical Journal*. 2012;2(71):56-59) (Ukrainian).
42. Скибчик ВА. Інсулінорезистентність та ліпідний обмін у хворих з гострим інфарктом міокарда і цукровим діабетом 2-го типу. Кровообіг та гемостаз. 2007;4:63–67 (Skybchuk V. Insulin resistance and changes in lipid profile in patients with acute myocardial infarction and type 2 diabetes. *Circulation and Hemostasis*. 2007;4:63-67) (Ukrainian).
43. Скибчик ВА. Інсулінорезистентність та системне запалення у хворих на гострий інфаркт міокарда і цукровий діабет 2-го типу: клінічне значення. Acta Medica Leopoliensia. 2007;2:72–77 (Skybchuk V. Insulin resistance and system inflammation in patients with acute myocardial infarction and type 2 diabetes: clinical meaning. *Acta Medica Leopoliensia*. 2007;2:72-77) (Ukrainian).
44. Скибчик ВА. Інсулінорезистентність: сучасний стан проблеми. Ліки України. 2006;106/2007;107:57–64 (Skybchuk VA. Insulin resistance: the current state of the problem. *Medicines of Ukraine*. 2006;106/2007;107:57-64) (Ukrainian).
45. Скибчик ВА. Оксид азоту у хворих на гострий інфаркт міокарда і цукровий діабет 2-го типу. Acta Medica Leopoliensia. 2007;4:72–78 (Skybchuk V. The nitric oxide in patients with myocardial infarction and type 2 diabetes mellitus. *Acta Medica Leopoliensia*. 2007;4:72-78) (Ukrainian).
46. Соколов СІ. Пошкодження міокарду і судин при цукровому діабеті. Терапевтичний архів. 2005;12:9–13 (Sokolov Y. Damage to the myocardium and blood vessels in diabetes. *Therapeutic Archive*. 2005;12:9-13) (Ukrainian).
47. Талаєва ТВ, Братусь ВВ. Атеросклероз: многофакторность и системность патогенеза. Український кардіологічний журнал. 2007;5:101–111 (Talaeva T, Bratus V. Atherosclerosis: multifactorial and systemic pathogenesis. *Ukrainian Journal of Cardiology*. 2007;5:101-111) (Russian).
48. Ташук ВК, Іванчук ПР, Турубарова-Леунова НА. Ішемічна хвороба серця. Фактори дестабілізації. Буковинський медичний вісник. 2008;2:39–41 (Tashchuk V, Ivanchuk P, Turubarova-Leunova N. Ischemic heart disease. Factors of destabilization. *Bukovinian Medical Herald*. 2008;2:39-41) (Ukrainian).
49. Шевченко ОП, Слесарева ЮС, Шевченко АО. Сравнительный анализ уровня протеина плазмы и других маркеров воспаления в крови у больных с острым коронарным синдромом. Российский кардиологический журнал. 2008;6:45–50 (Shevchenko O, Slesareva Y, Shevchenko A. Levels of plasma protein A and other inflammatory markers in acute coronary syndrome: comparative analysis. *Russian Journal of Cardiology*. 2008;6:45-50) (Russian).
50. Шумаков ВО, Малиновська ІЕ, Терешкевич ЛП, Волошина ОВ, Кісілевич ЛФ. Клініко-статистичні та клініко-функціональні показники у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда при супутньому цукровому діабеті. Український кардіологічний журнал. 2013;1:33–36 (Shumakov V, Malynovska I, Tereshkevych L, Voloshyna O, Kisilevych L. Clinical, statistical and functional indices in patients with acute myocardial infarction with concomitant diabetes mellitus. *Ukrainian Journal of Cardiology*. 2013;1:33-36) (Ukrainian).
51. Agostoni P, Banfi C. Matrix metalloproteinase and heart failure: is it time to move from research to clinical laboratories? *Eur Heart J*. 2007;28(6):659-660. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl574>
52. Al Faleh H, Elasar AA, Ullah A, AlHabib KF, Hersi A, Mimish L et al. Acute heart failure with and without acute coronary syndrome: clinical correlates and prognostic impact (From the HEARTS registry). *BMC Cardiovasc. Disord*. 2016;16(1):98. <https://doi.org/10.1186/s12872-016-0267-6>
53. Armstrong EJ, Morrow DA, Sabatine MS. Inflammatory biomarkers in acute coronary syndromes. Part I: Introduction and cytokines. *Circulation*. 2006;113(6):72-75. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.595520>
54. Asghar O, Al-Sunni A, Khavandi K, Khavandi A, Withers S, Greenstein A et al. Diabetic cardiomyopathy. *Clin Sci (London)*. 2009;116(10):741-760. <https://doi.org/10.1042/CS20080500>
55. Banerjee D, Biggs ML, Mercer L, Mukamal K, Kaplan R, Barzilay J et al. Insulin resistance and risk of incident heart failure: Cardiovascular Health Study. *Circ Heart Fail*. 2013;6(3):364-370. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000022>
56. Banks WA, Willoughby LM, Thomas DR, Morley JE. Insulin resistance syndrome in the elderly. Assessment of functional, biochemical, metabolic, and inflammatory status. *Diabetes Care*. 2007;30(9):2369-2373. <https://doi.org/10.2337/dc07-0649>
57. Ben-Dor I, Hasdai D, Behar S, Zahger D, Leor J, Hammerman H et al. Prognostic implications of increased cardiac biomarkers and ST segment depression in non-ST elevation acute coronary syndromes: lessons from the acute coronary syndrome Israeli survey (ACSIS). *Heart*. 2011;92(4):547-548. <https://doi.org/10.1136/hrt.2005.069625>
58. Böger RH. The pharmacodynamics of L-arginine. *J Nutr*. 2007;137:1650-1655. <https://doi.org/10.1093/jn/137.6.1650S>
59. Booth GL, Kapral MK, Fung K, Tu JV. Relation between age and CVD in men and women with diabetes compared with non-diabetic people: a population – based retrospective cohort study. *Lancet*. 2006;368:29-36. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)68967-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68967-8)

60. Brieger D, Eagle KA, Goodman SG, Steg PG, Budaj A, White K et al. Acute Coronary Syndromes Without Chest Pain, An Underdiagnosed and Undertreated High-Risk Group. *Chest*. 2004;126(2):461-469. <https://doi.org/10.1378/chest.126.2.461>
61. Brophy S, Cooksey R, Gravenor MB, Weston C, Macey SM, John G et al. Population based absolute and relative survival to 1 year of people with diabetes following a myocardial infarction: a cohort study using hospital admissions data. *BMC Pub. Health*. 2010;10:338. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-10-338>
62. Bryan NS, Bian K, Murad F. Discovery of the nitric oxide signaling pathway and targets for drug development. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2009;14:1-18. <https://doi.org/10.2741/3228>
63. Campbell-Scherer D. Multimorbidity: a challenge for evidence-based medicine. *Evid Based Med*. 2010;15(6):165-166. <https://doi.org/10.1136/ebm1154>
64. Caughey GE, Ramsay EN, Vitry AI, Gilbert AL, Luszcz MA, Ryan P et al. Comorbid chronic diseases, discordant impact on mortality in older people: a 14-year longitudinal population study. *J Epidemiol Community Health*. 2010;64(12):1036-1042. <https://doi.org/10.1136/jech.2009.088260>
65. Cefalu WT. Insulin resistance and cardiometabolic risk. In: Atlas of cardiometabolic risk. Cefalu WT, Cannon ChP, editors. New-York; London: Informa Healthcare; 2007:27-37. <https://doi.org/10.3109/9781420026481-3>
66. Ceriello A, Esposito K, Piconi L, Ihnat MA, Thorpe JE, Testa R et al. Oscillating glucose is more deleterious to endothelial function and oxidative stress than mean glucose in normal and type 2 diabetic patients. *Diabetes*. 2008;57(5):1349-1354. <https://doi.org/10.2337/db08-0063>
67. Chan D, Ng LL. Biomarker end acute myocardial infarction. *BMC Medicine*. 2010;34(8):1-11. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-8-34>
68. De Luca G, Gibson CM, Bellandi F, Noc M, Dudek D, Zeymer U et al. Diabetes mellitus is associated with distal embolization, impaired myocardial perfusion, and higher mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty and glycoprotein IIb/IIIa inhibitors. *Atherosclerosis*. 2009;207(1):181-185. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2009.03.042>
69. Diamant M, Lamb HJ, Smith JWA. Diabetic cardiomyopathy in uncomplicated type 2 diabetes is associated with the metabolic syndrome and systemic inflammation. *Diabetologia*. 2005;48(12):1669-1670. <https://doi.org/10.1007/s00125-005-1821-4>
70. Dinh W, Lankisch M, Nickl W, Scheyer D, Scheffold T, Kramer F et al. Insulin resistance and glycemic abnormalities are associated with deterioration of left ventricular diastolic function: a cross-sectional study. *Cardiovasc Diabetol*. 2010;9:63. <https://doi.org/10.1186/1475-2840-9-63>
71. Dudzinski DM, Igarashi J, Greif D, Michel T. The regulation and pharmacology of endothelial nitric oxide synthase. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2006;46:232-276. <https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.44.101802.121844>
72. Elesber AA, Redfield MM, Rihal CS, Prasad A, Lavi S, Lennon R et al. Coronary endothelial dysfunction and hyperlipidemia are independently associated with diastolic dysfunction in humans. *Am Heart J*. 2007;153(6):1081-1088. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2007.03.007>
73. Evans JL, Goldfine ID, Maddux BA, Grodsky GM. Are oxidative stress-activated signaling pathways mediators of insulin resistance and beta-cell dysfunction? *Diabetes*. 2003;52(1):1-8. <https://doi.org/10.2337/diabetes.52.1.1>
74. Evans JL, Maddux BA, Goldfine ID. The molecular basis for oxidative stress-induced insulin resistance. *Antioxid Redox Signal*. 2005;7(7-8):1040-1052. <https://doi.org/10.1089/ars.2005.7.1040>
75. Ferreiro JL, Angiolillo DJ. Diabetes and antiplatelet therapy in acute coronary syndrome. *Circulation*. 2011;123(7):798-813. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.913376>
76. Feskens EJ, Kromhout D. Glucose tolerance and the risk of cardiovascular disease: the Zutphen Study. *J Clin Epidemiol*. 2005;45(11):1327-1333. [https://doi.org/10.1016/0895-4356\(92\)90173-K](https://doi.org/10.1016/0895-4356(92)90173-K)
77. Fisman EZ, Benderly M, Esper RJ, Behar S, Boyko V, Adler Y et al. Interleukin-6 and the risk of future cardiovascular events in patients with angina pectoris and/or healed myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2012;98(1):14-18. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2006.01.045>
78. Frueh J, Maimari N, Homma T, Bovens SM, Pedrigo RM, Towhidi L et al. Systems biology of the functional and dysfunctional endothelium. *Cardiovasc Res*. 2013;99(2):334-341. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvt108>
79. Fu G, Jia L, Zhao X, Wang Y, Chen X, Yang Y et al. A Comparison of Intracoronary with Intravenous Glyco-protein IIb/IIIa Inhibitors During Percutaneous Coronary Intervention in 157 Patients with Acute Coronary Syndrome: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Interv Cardiol*. 2012;25(3):223-234. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8183.2011.00711.x>
80. Garduño-Díaz SD, Khokhar S. Prevalence, risk factors and complications associated with type 2 diabetes in migrant South Asians. *Diabetes Metab Res Rev*. 2012;28(1): 6-24. <https://doi.org/10.1002/dmrr.1219>
81. Giraldez RR, Clare RM, Lopes RD, Dalby AJ, Prabhakaran D, Brogan GX et al. Prevalence and clinical outcomes of undiagnosed diabetes mellitus and prediabetes among patients with high-risk non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Am Heart J*. 2013;165(6):918-925. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2013.01.005>
82. Gkaliagkousi E, Ritter J, Ferro A. Platelet-derived nitric oxide signaling and regulation. *Circ Res*. 2007;101(7):654-662. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.107.158410>
83. Granger C. Another biomarker for risk assessment in acute myocardial infarction? *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(16):1708-1710. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.06.1200>
84. Gruppeta M, Calleja N, Fava S. Long-term survival after acute myocardial infarction and relation to type 2 diabetes and other risk factors. *Clin Cardiol*. 2010;33(7):424-429. <https://doi.org/10.1002/clc.20776>
85. Halper J, Kjaer M. Basic components of connective tissues and extracellular matrix: elastin, fibrillin, fibulins, fibrinogen, fibronectin, laminin, tenascins and thrombospondins. *Adv Exp Med Biol*. 2014;802:31-47. https://doi.org/10.1007/978-94-007-7893-1_3
86. Hansson G. Immune mechanisms in atherosclerosis. *Atherosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*. 2001;21:187-188. <https://doi.org/10.1161/hq1201.100220>
87. Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk*. 2006;3(2):213-219. <https://doi.org/10.1097/00043798-199604000-00014>

88. Hu Y, Zhou X, Guo DH, Liu P. Effect of JYTK on Antioxidant Status and Inflammation in Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized Double-Blind Clinical Trial. *Int J Endocrinol Metab.* 2016;14(1):e34400. <https://doi.org/10.5812/ijem.34400>
89. Hurst RT, Lee RW. Increased incidence of coronary atherosclerosis in type 2 diabetes mellitus: mechanisms and management. *Ann Intern Med.* 2003;138:824-834. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-139-10-200311180-00010>
90. Ingelsson E, Larson MG, Fox CS, Yin X, Wang TJ, Lipinska I et al. Clinical Correlates of Circulating Visfatin Levels in a Community-Based Sample. *Diabetes Care.* 2007;30(5):1278-1280. <https://doi.org/10.2337/dc06-2353>
91. Ketete M, Cherqaoui R, Maqbool AR, Kwagyan J, Xu S, Randall OS. Endothelial dysfunction: The contribution of diabetes mellitus to the risk factor burden in a high risk population. *J Biomed Sci Eng.* 2013;6:593-597. <https://doi.org/10.4236/jbise.2013.66075>
92. Khan SQ, Dhillion O, Struck J, Quinn P, Morgenthaler NG, Squire IB et al. C-terminal pro-endothelin-1 offers additional prognostic information in patients after acute myocardial infarction: leicester acute myocardial infarction peptide study. *Am Heart J.* 2007;154(4):736-742. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2007.06.016>
93. Laczik R, Szodoray P, Veres K, Szomják E. Assessment of IgG antibodies to oxidized LDL in patients with acute coronary syndrome. *Lupus.* 2011;20(7):730-735. <https://doi.org/10.1177/0961203311398884>
94. Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circul.* 2010;91:2844-2850. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.91.11.2844>
95. Lubos E, Handy DE, Loscalzo J. Role of oxidative stress and nitric oxide in atherothrombosis. *Front Biosci.* 2009;13:5323-5344. <https://doi.org/10.2741/3084>
96. Mahaffey KW, Haffey G, Dickerson S, Burns S, Tourt-Uhlig S, White J et al. Results of a reevaluation of cardiovascular outcomes in the RECORD trial. *Am Heart J.* 2013;166(2):240-249. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2013.05.004>
97. Malmberg K, Rydén L, Wedel H, Birkeland K, Bootsma A, Dickstein K et al. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity. *Eur Heart J.* 2005;26(7):650-661. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi199>
98. Mayranpaa MI, Heikkila HM, Lindstedt KA. Desquamation of human coronary artery endothelium by human mast cell proteases: implications for plaque erosion. *Coronary Artery Disease.* 2006;17:611-621. <https://doi.org/10.1097/01.mca.0000224420.67304.4d>
99. Melendez-Zajgla J, Del Pozo L, Ceballos G, Maldonado V. Tissue inhibitor of metalloproteinases-4. The road less traveled. *Molecular Cancer.* 2008;7:1-11. <https://doi.org/10.1186/1476-4598-7-85>
100. Midwood KS, Husseinet T, Langlois B, Orend G. Advances in tenascin-C biology. *Cell Mol Life Sci.* 2011;68(19):3175-3199. <https://doi.org/10.1007/s00018-011-0783-6>
101. Monesi L, Baviera M, Marzona I, Avanzini F, Monesi G, Nobili A et al. Prevalence, incidence and mortality of diagnosed diabetes: evidence from an Italian population-based study. *Diabet Med.* 2012;29(3):385-392. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2011.03446.x>
102. Moohebbati M, Kabirirad V, Ghayour-Mobarhan M, Esmaily H, Tavallaie S, Akhavan Rezayat A et al. Investigation of serum oxidized low-density lipoprotein IgG levels in patients with angiographically defined coronary artery disease. *Int J Vasc Med.* 2014;2014:845960. <https://doi.org/10.1155/2014/845960>
103. Newby AC. Matrix metalloproteinase inhibition therapy for vascular diseases. *Vascul Pharmacol.* 2012;56(5-6):232-244. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2012.01.007>
104. Newby AC. Matrix metalloproteinases regulate migration, proliferation, and death of vascular smooth muscle cells by degrading matrix and non-matrix substrates. *Cardiovasc Res.* 2006;69(3):614-624. <https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2005.08.002>
105. Newby AC. Metalloproteinase Expression in Monocytes and Macrophages and its Relationship to Atherosclerotic Plaque Instability. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28(12):2108-2114. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.108.173898>
106. Nishimura RA, Tajik AJ. Evaluation of diastolic filling of left ventricle in heart disease: Doppler echocardiography is the clinician's Rossetastone. *J Am Coll Cardiol.* 2007;60:8-18. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(97\)00144-7](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(97)00144-7)
107. Oikonen M, Wendelin-Saarenhovi M, Siitonen N, Sainio A, Juonala M, Kähönen M et al. Tissue inhibitor of matrix metalloproteinases 4 (TIMP4) in a population of young adults: relations to cardiovascular risk markers and carotid artery intima-media thickness. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Scand J Clin Lab Invest.* 2012;72(7):540-546. <https://doi.org/10.3109/00365513.2012.704065>
108. Paoletti R, Gotto AM, Hajjar DP. Inflammation in atherosclerosis and implications for therapy. *Circulation.* 2004;109:20-26. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000131514.71167.2e>
109. Pilgrim T, Vranckx P, Valgimigli M, Stefanini GG, Piccolo R, Rat J et al. Risk and timing of recurrent ischemic events among patients with stable ischemic heart disease, non-ST-segment elevation acute coronary syndrome, and ST-segment elevation myocardial infarction. *Am Heart J.* 2016;175:56-65. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2016.01.021>
110. Porter KE, Turner NA. Cardiac fibroblasts: at the heart of myocardial remodeling. *Pharmacol Ther.* 2009;123(2):255-278. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2009.05.002>
111. Preda I, Bencze J, Vargova K. Endothelial function and ischemic heart disease. *Orv Hetil.* 2005;146:1047-1053.
112. Rhodes ET, Prosser LA, Hoerger TJ, Lieu T, Ludwig DS, Laffel LM. Estimated morbidity and mortality in adolescents and young adults diagnosed with Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med.* 2012;29(4):453-463. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2011.03542.x>
113. Rodríguez-Hernández H, Simental-Mendía LE, Rodríguez-Ramírez G, Reyes-Romero MA. Obesity and inflammation: epidemiology, risk factors, and markers of inflammation [Internet]. *Int J Endocrinol.* 2013;2013:11. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/ije/2013/678159/>. <https://doi.org/10.1155/2013/678159>
114. Rydén L, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe G, Betteridge J, de Boer MJ et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J.* 2007;28(1):88-136.
115. Sautin Y, Nakagawa T, Zharikov S, Johnson RJ. Adverse effect of the classic antioxidant uric acid in adipocytes: NADPH oxidase-mediated oxidative nitrosative stress. *Am J Physiol Cell.* 2007;293(2):C584-C596. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00600.2006>

116. Scholten BJ, Reinhard H, Hansenet al TV. Marker of inflammation and endothelial dysfunction are associated with incident cardiovascular disease, all-cause mortality and progression of coronary calcification in type 2 diabetes patients with microalbuminuria. *J Diabets Complications*. 2016;30(2):248-255. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2015.11.005>
117. Selvin E, Lazo M, Chen Y, Shen L, Rubin J, McEvoy JW et al. Diabetes mellitus, prediabetes, and incidence of subclinical myocardial damage. *Circulation*. 2014;130(16):1374-1382. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010815>
118. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Globales timates of the prevalence of diabet esfor 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010;87(1):4-14. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2009.10.007>
119. Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest*. 2006;116:1793-1801. <https://doi.org/10.1172/JCI29069>
120. Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blömstrom-Lundqvist C, Borger MA et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2012;33(20):2569-2619. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs215>
121. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD et al. Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. *Eur Heart J*. 2012;33(20): 2551-2567. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs184>
122. Tuomainen AM, Kormi I, Havulinna AS, Tervahartiala T, Salomaa V, Sorsa T et al. Serum Tissue-Degrading Proteinases and Incident Cardiovascular Disease Events. *Eur J Prev Cardiol*. 2012;21(7):806-812. <https://doi.org/10.1177/2047487312465524>
123. Valderas JM, Starfield B, Sibbald B, Salisbury C, Roland M. Defining comorbidity: implications for understanding health and health services. *Ann Fam Med*. 2009;7(4):357-363. <https://doi.org/10.1370/afm.983>
124. Vanhoutte D, Heymans S. TIMPs and cardiac remodeling: Embracing the MMP-independent-side of the family. *J Mol Cell Cardiol*. 2010;48(3):445-453. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2009.09.013>
125. Vazzana N, Ranalli P, Cuccurullo C, Davi G. Diabetes mellitus and thrombosis. *Thromb Res*. 2012;129(3):371-377. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2011.11.052>
126. Wilmot EG, Edwardson CL, Achana FA, Davies MJ, Gorely T, Gray LJ et al. Sedentary time in adult sand the association with diabetes, cardiovascular disease and death: systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*. 2012;55(11):2895-2905. <https://doi.org/10.1007/s00125-012-2677-z>
127. Yarbrough WM, Baicu C, Mukherjee R, Van Laer A, Rivers WT, McKinney RA et al. Cardiac-restricted overexpression or deletion of tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-4: differential effects on left ventricular structure and function following pressure overload-induced hypertrophy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2014;307(5):752-761. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00063.2014>
128. Zakyntinos E, Pappa N. Inflammatory biomarkers in coronary artery disease. *J Cardiology*. 2009;53(3):317-333. <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2008.12.007>
129. Zozulinska D, Wierusz-Wysocka B. Type 2 diabetes mellitusas inflammatory disease. *Diabetes Res Clin Pract*. 2006;74:12-16. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2006.06.007>

Стаття надійшла до редакції журналу 19.03.2019 р.

Гострий коронарний синдром у хворих на цукровий діабет 2-го типу (огляд літератури; опис клінічного випадку)

З. О. Білоус, О. О. Абрагамович, Н. А. Мазур, С. А. Рябоконт,
Н. В. Іленьків, Н. О. Бєвза

Вступ. Незважаючи на значні успіхи у вивченні патогенезу, клінічних ознак, діагностики та лікування, гострий коронарний синдром (ГКС) є одним із найпоширеніших тяжких серцево-судинних захворювань, тяжкість якого ускладнюється супутнім ЦД 2-го типу, оскільки атеросклероз у хворих на ЦД 2-го типу виникає на 10-15 років раніше, ніж у загальній популяції, характеризується прискореним ушкодженням великих субепікардіальних судин, тяжкість його швидше наростає і частіше призводить до ускладнень. ЦД майже вдвічі підвищує ризик смерті від серцево-судинних захворювань, що порівнюють із перенесеним ІМ, оскільки є висока частота множинного ушкодження судин вінцевого русла, підвищена активація внутрішньосудинного запалення на тлі гіперглікемії і гіперінсулінемії, підвищена активність усіх ланок системи гемостазу.

Мета. Зробити огляд літератури та опис клінічного випадку з метою з'ясувати особливості клінічного стану й патогенезу гострого коронарного синдрому у хворих на цукровий діабет 2-го типу.

Матеріали й методи. Використано контент-аналіз, метод системного і порівняльного аналізу, бібліосемантичний метод вивчення актуальних наукових досліджень особливостей ГКС у хворих на ЦД 2-го типу. Пошук джерел здійснено у наукометричних медичних базах інформації: PubMed, Medline, Cochrane Library, Research Gate за ключовими словами: ГКС, ЦД, гострий коронарний синдром, цукровий діабет, гіперхолестеринемія, дисліпідемія, інсулінорезистентність, гіперглікемія. Проаналізовано 130 джерел англійською та українською мовами. Відібрано джерела, у яких висвітлено клінічні та патогенетичні особливості ГКС у хворих на ЦД 2-го типу. Описано клінічний випадок.

Результати. ГКС у хворих на цукровий діабет часто перебігає з менш вираженим больовим синдромом (нерідко повна відсутність типового больового синдрому), задишкою під час ходьби, серцебиттям. Частота асимптомної ішемії становить 2,0–4,0 % у загальній популяції хворих на ЦД 2-го типу і 30,0–50,0 % хворих на ЦД 2-го типу з ушкодженими вінцевими артеріями.

Патологічні механізми, що лежать в основі ЦД та його макросудинних ускладнень, включають оксидативний стрес і запалення. Прозапальні цитокіни у хворих на ЦД не лише впливають на формування інсулінорезистентності периферійних тканин, але й відіграють важливу роль у зниженні інсулінпродукувальної здатності підшлункової залози. Окрім цього, глюкоза здатна до автооксидації і активації вільнорадикальних процесів, що є одним із найважливіших механізмів модифікації ЛП.

У разі поєднання ГКС з ЦД 2-го типу різко знижується функціональна активність ендотелію судинної стінки: потікзалежної вазодилатації, антикоагулянтної, антиагрегантної і антифібринолітичної активності, що корелюють із тяжкістю порушень вуглеводного обміну. Патогенетичні механізми ушкодження ендотелію на тлі інсулінорезистентності поглиблюють превалювання тромбоемболічних ускладнень, загрозливих аритмій, застійної серцевої недостатності саме у хворих на гострий інфаркт міокарда із супутнім ЦД 2-го типу.

Відомо, що за гіперглікемії порушується структура міжклітинного матриксу і базальної мембрани. Причиною є виникнення інсулінорезистентності, яка зумовлює активацію компонентів позаклітинного матриксу: ММП і ТІММП, що призводить до ремоделювання базальної мембрани при ЦД і, як наслідок, наростання тяжкості серцевої недостатності.

Висновки. Визначення особливостей зв'язків між окремими патогенетичними механізмами прискореного атерогенезу у хворих на ЦД розширить можливості терапевтичного впливу на ці процеси. Сьогодні недостатньо вивчено роль інсулінорезистентності, ендотеліальної дисфункції, порушень у системі металопротеїназ і цитокінів, імунозапальних маркерів жирової тканини в дестабілізації атеросклерозного процесу, взаємозв'язки цих чинників із ліпідними порушеннями. Дискутабельним є питання впливу інсулінорезистентності на систему позаклітинного матриксу. Не з'ясовано вплив кожного окремого патогенетичного маркера на клінічний перебіг та виникнення ускладнень. Тому вивчення особливостей клінічного перебігу ГКС з коморбідним ЦД 2-го типу та визначення предикторів ускладнень має важливе значення для поліпшення прогнозу.

Ключові слова: гострий коронарний синдром, цукровий діабет, гіперхолестеринемія, дисліпідемія, інсулінорезистентність, гіперглікемія.

Acute Coronary Syndrome in Patients with 2 Type Diabetes Mellitus (Review of Literature; Description of the Clinical Case)

Z. Bilous, O. Abrahamovych, N. Mazur, S. Ryabokon, N. Penkiv, N. Bevza

Introduction. Despite the significant advances in the study of pathogenesis, clinics, diagnostics and treatment of acute coronary syndrome (ACS), it remains one of the most common cardiovascular diseases, the severity of which is complicated by concomitant type 2 diabetes mellitus, since atherosclerosis in patients with type 2 diabetes develops 10-15 years earlier than in the general population, and it is characterized by accelerated damage of large subepicardial vessels, its severity increases faster and more often leads to complications. Diabetes mellitus almost doubles the risk of death from cardiovascular diseases, which is comparable to the risk after transferred myocardial infarction, because there is a high frequency of multiple damage of the coronary vessels, increased activation of intra-vascular inflammation on the background of hyperglycemia and hyperinsulinemia, increased activity of all parts of the hemostasis system. There is a marked increase in the risk of cardiovascular death, not only in case of true diabetes, but also in case of its subclinical forms, glucose intolerance. In case of diabetes mellitus, high mortality rate is also high, and its percentage increases in the next 1-5 years after the myocardial infarction. Therefore, patients with type 2 diabetes mellitus remain the most vulnerable group, as their mortality rate decrease is negligible.

The results of the study have shown that intensive glycemic control significantly reduces the risk of microvascular complications of diabetes, but does not significantly affect the macrovascular complications and overall mortality.

The aim of the study. To make a review of the literature and a description of the clinical case in order to clarify the peculiarities of the clinical condition and pathogenesis of acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes.

Materials and methods. Cochrane Library, Research Gate for the key words: GKS, diabetes, acute coronary syndrome, diabetes mellitus, hypercholesterolemia, dyslipidemia, insulin resistance, hyperglycemia. 130 sources were analyzed in the English and Ukrainian languages. Sources are selected, which highlight the clinical and pathogenetic features of ACS in patients with type 2 diabetes. A clinical case is described.

Results. ACS in patients with diabetes mellitus often occurs with less severe pain syndrome (often complete absence of typical pain syndrome), shortness of breath while walking, palpitations. The frequency of asymptomatic ischemia is 2.0-4.0 % in the general population of patients with type 2 diabetes mellitus and in 30.0-50.0 % of patients with type 2 diabetes mellitus with ischemic heart disease. The absence of pain in the cardiac area is due to the neuropathy of the nerves branched out in the cardiac muscle, and the absence of an initial irritation signal during ischemia, as well as myocardial infarction with necrosis of the sensitive receptors. The absence of pain means the loss of the limiting factor of physical activity, which, accordingly, increases the risk of acute myocardial infarction and sudden cardiogenic death in diabetic patients.

The main mechanisms of vascular lesions in patients with diabetes mellitus: mechanical obstruction (atherosclerotic plaque), dynamic obstruction (spasm of normal or atherosclerotically changed arteries), microvascular dysfunction. Specific risk factors for vascular damage in the presence of type 2 diabetes mellitus include: hyperglycemia, hyperinsulinemia, insulin resistance, dyslipidemia.

Pathologic mechanisms that underlie diabetes mellitus and its macrovascular complications include oxidative stress and inflammation. According to modern presentations, diabetes is considered a condition of acute inflammation with prothrombogenic changes in hemostasis and fibrinolysis, which increases the risk of vascular damage. Proinflammatory cytokines in patients with diabetes mellitus affect not only the formation of insulin resistance of peripheral tissues, but also play an important role in reducing the insulin-producing capacity of the pancreas.

The main mechanisms for the implementation of the effect of hyperglycemia include: activation of the polyolic pathway of glucose metabolism (sorbitol/aldose reductase); glycosylation of proteins; the effect of oxidative stress; increase of the role of diacylglycerols and activation of protein kinase isoforms as a result of enhanced formation of superoxide radical by inflammatory blood cells, smooth muscle cells, endothelial cells. In patients with diabetes mellitus the glycosylation of lipoproteins with the acquisition of proatherogenic properties is present. The process of glycosylation of proteins, especially apo-proteins of very low density and low density lipoproteins, arises as a result of the ability of glucose to non-enzymatically attach to them, which complicates the recognition of these modified lipoproteins by tissue B, E-receptors, causes inhibition of their elimination from the blood and enhanced capture by macrophages, followed by the formation of foam cells. In addition, glucose is capable of auto-oxidation and activation of free radical processes, which is one of the most important mechanisms of modification of lipoproteins.

When combined ACS with type 2 diabetes mellitus there is a sharp decline in functional activity of the endothelium of the vascular wall: flow-dependent vasodilation, anticoagulant, antiplatelet and anti-fibrinolytic activity, which correlate with the severity of carbohydrate metabolism violations. The pathogenetic mechanisms of endothelial damage on the background of insulin resistance contribute to the prevalence of thromboembolic complications, threatening arrhythmias, and the development of congestive heart failure precisely in patients with acute myocardial infarction with concomitant type 2 diabetes mellitus.

It is known that in case of hyperglycemia the structure of the intercellular matrix and the basal membrane are violated. The reason of this is the development of insulin resistance, which causes the activation of components of the extracellular matrix: MMP and TIMMP, which leads to remodeling of the basal membrane in case of type 2 diabetes mellitus and, as a consequence, contributes to heart failure severity increase.

Conclusions. Consequently, the key problems in managing the patients with ACS and diabetes mellitus are timely and accurate diagnosis, risk assessment, disease prognosis and the adequate treatment algorithm administering.

In view of this, it is important to consider the peculiarities of the connections between the individual pathogenetic mechanisms of accelerated atherogenesis in patients with diabetes, which will expand the therapeutic potential of these processes. The role of insulin resistance, endothelial dysfunction, disorders in the system of metalloproteinases and cytokines, immunoinflammatory markers of adipose tissue in the destabilization of the atherosclerotic process and the correlation of these factors with lipid disorders are still insufficiently studied. The problem of the influence of insulin resistance on the system of extracellular matrix is controversial. The effect of each individual pathogenic marker on the clinical course and complications of these patients remains undetermined; therefore, the study of the clinical course of ACS with comorbid type 2 diabetes mellitus and the prediction of complications are important for improving the prognosis in these patients.

Therefore, a detailed study of the pathogenetic foundations, mechanisms, and approaches to timely diagnosis can not only reduce the risk but also lead to a qualitatively new strategic position in the prevention and treatment of such patients.

Keywords: acute coronary syndrome, diabetes mellitus, hypercholesterolemia, dyslipidemia, insulin resistance, hyperglycemia.

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. – No 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) матеріал й методи дослідження з вказанням способу (-ів) статистичного опрацювання матеріалу; 4) результати дослідження та їх обговорення; 5) висновки; 6) список літератури;

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

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

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

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

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

2.5. Текст друкувати на стандартному аркуші (формат А4 210,0 x 297,0 мм) у редакторі Microsoft Word, шрифтом Times New Roman Суг, кегль 14, інтерліньяж 1,5 інтервали; поля верхнє, нижнє, правє, 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 вміщено 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 виноска 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 згодом 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-Гузєва, 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) в 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 англійською чи німецькою мовами (до 1,0 стор.; 29–30 рядків, до 1 500 знаків), а також розширене (до 2,0 стор.; 58–60 рядків, до 3 000 знаків) російською та українською мовами;

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

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

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

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

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

III. Вимоги до порядку подання статті до редакції

1. Лист-клопотання з підписом керівника.

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

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

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

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

6. Відомості про автора(-ів) на окремому аркуші (й у файлі після статті на магнітному носії, який потрібно продублювати в каталозі COPY): прізвище, повні ім'я, по багькові, 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 А4 (29 рядків з інтервалом 1,5) – 4,0\$ США за курсом НБУ + 4,0\$ США (за курсом НБУ) за індекс DOI статті, отриманий через Crossref. Оплата здійснюється після їх рецензування, про що авторів повідомляють додатково. Кошти перераховуються згідно з виставленим рахунком.

Матеріали до редакції можуть надходити:

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

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

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