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

ЛЬВІВСЬКИЙ КЛІНІЧНИЙ ВІСНИК

Український спеціалізований науково-практичний журнал

№ 4(28) 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.

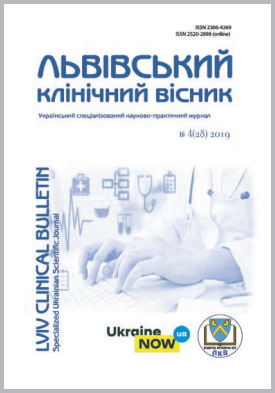
Журнал зареєстровано в наукометричних системах: Google Scholar, CrossRef, DOAJ (Directory of Open Access Journals), Index Copernicus, UlrichsWeb Global Serials Directory, Polska Bibliografia Naukowa (PBN) , EuroPub

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

Матеріали публікуються в УРЖ «Джерело»

SCIENTIA POTENTIA EST
ЛКВ

Львів 2019



ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
імені ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО

Товариство з обмеженою відповідальністю «Видавництво «Кирилиця»

ЛЬВІВСЬКИЙ КЛІНІЧНИЙ ВІСНИК

Український спеціалізований науково-практичний журнал
№ 4(28) 2019

Редакційна колеґія:

проф. **Абрагамович М. О.** (Львів, Україна)
проф. **Андрющенко В. П.** (Львів, Україна)
проф. **Варес Я. Е.** (Львів, Україна)
проф. **Ґіорґадзе Т. О.** (Мілуокі, США)
проф. **Денесюк В. І.** (Вінниця, Україна)
проф. **Катеренчук І. П.** (Полтава, Україна)
проф. **Кіладзе Н. П.** (Тбілісі, Грузія)
доц. **Кліффорд О. Р.** (Квінсленд, Австралія)
проф. **Левандовіч М.** (Лодзь, Польща)
проф. **Няньковський С. Л.** (Львів, Україна)
проф. **Паєнок А. В.** (Львів, Україна)
проф. **Радченко О. М.** (Львів, Україна)
проф. **Свінціцький А. С.** (Київ, Україна)
проф. **Сергієнко О. О.** (Львів, Україна)
проф. **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. **Волошина О. Б.** (Одеса, Україна)
проф. **Ганич Т. М.** (Ужгород, Україна)
акад. АНВОУ, проф. **Гнатейко О. З.** (Львів, Україна)
доц. **Гутор Т. Г.** (Львів, Україна)
проф. **Дутка Р. Я.** (Львів, Україна)
проф. **Ельшлєґель Ф.** (Берлін, Німеччина)
проф. **Зінчук О. М.** (Львів, Україна)
акад. АМНУ, проф. **Коркушко О. В.** (Київ, Україна)
проф. **Корсантія Б.** (Тбілісі, Грузія)
проф. **Кравчун П. Г.** (Харків, Україна)
доц. **Лєб Б.** (Відень, Австрія)
проф. **Максимович В.** (Вінніпеґ, Канада)
проф. **Надрага О. Б.** (Львів, Україна)
акад. АНВОУ, проф. **Новак В. Л.** (Львів, Україна)
проф. **Присяжнюк В. П.** (Чернівці, Україна)
д-р **Саутнер Ю.** (Відень, Австрія)
проф. **Ягенський А. В.** (Луцьк, Україна)

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 №12-ВР від 18.12.2019

Засновники:
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Видавництво «Кирилиця»

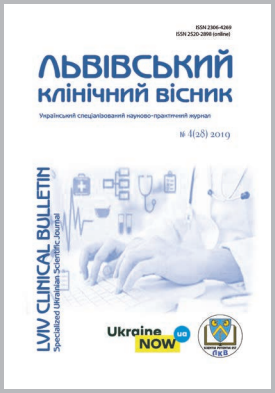
Свідоцтво про державну реєстрацію
КВ №19230-9030ПР від 08.08.2012
Видане
Державною реєстраційною службою України

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

Підписано до друку 19.12.2019 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

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.



Danylo Halytsky Lviv National Medical University

Limited Liability Company "Publishing House "Kyrylytsya"

LVIV CLINICAL BULLETIN

Specialized Ukrainian Scientific Journal
№ 4(28) 2019

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 №12-SC since 18.12.2019

Founded by:
Danylo Halytsky
Lviv National Medical University
Publishing House "Kyrylytsya"

The certificate of state registration
КВ №19230-9030ПР 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 19.12.2019. Format
60x84/$_8$. Circulation: 1000 items. Order N 1-2.

LCB:
http: // lkv.biz
e-mail: lkvisnyk@gmail.com

Editorial Board:

Prof. **M. Abrahamovych** (Lviv, Ukraine)
Prof. **V. Andryushchenko** (Lviv, Ukraine)
Prof. **I. Chopey** (Uzhgorod, Ukraine)
Prof. **V. Chopyak** (Lviv, Ukraine)
Prof. **S. Chooklin** (Lviv, Ukraine)
Assoc. Prof. **O. Clifford** (Queensland, Australia)
Prof. **V. Denesiuk** (Vinnytsa, Ukraine)
Prof. **H. Fadeenko** (Kharkiv, Ukraine)
Prof. **T. Giorgadze** (Milwaukee, USA)
Prof. **I. Katerenchuk** (Poltava, Ukraine)
Prof. **N. Kiladze** (Tbilisi, Georgia)
Prof. **M. Lewandowicz** (Lodz, Poland)
Prof. **S. Nyankovskyy** (Lviv, Ukraine)
Prof. **A. Payenok** (Lviv, Ukraine)
Prof. **A. Svintsitskyy** (Kyiv, 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. **O. Radchenko** (Lviv, Ukraine)
Prof. **Y. Vares** (Lviv, Ukraine)

Editorial Council:

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

ЗМІСТ

6 СТОРІНКА ГОЛОВНОГО РЕДАКТОРА

ОРИҐІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

8 **Фармага М. Л., Абрагамович М. О., Свінціцький А. С., Абрагамович О. О.**
Обґрунтування принципів та ефективність удосконаленого комплексного диференційованого лікування синтропічних уражень орґанів системи кровообігу у хворих на цироз печінки

18 **Абрагамович М. О., Абрагамович О. О., Фаюра О. П., Толопко С. Я., Ферко М. Р.**
Уміст деяких ендотелійзалежних вазоактивних субстанцій у крові хворих залежно від тяжкості цирозу печінки та стану редокс-системи орґанізму

28 **Бродецький І. С.**
Клінічно-ґенетичний і міжґенетичний кореляційний аналіз (за експресією мікроРНК-34а) у хворих із плеоморфними аденомами слинних залоз

33 **Абрагамович У. О., Абрагамович О. О., Гута С. І., Циганик Л. В., Романюк О. Т.**
Діаґностична цінність лабораторних маркерів гострої цитомеґаловірусної інфекції у хворих на системний червоний вовчак

43 **Шевченко-Бітенський К. В.**
Особливості соціального функціонування хворих із судинною деменцією, ускладненою галюцинаторно-параноїдними розладами

49 **Пляцко М. Г.**
Особливості впливу одноразового інтраґастрального введення блокаторів H_2-гістамінових рецепторів другої (нізатидину) і третьої (фамотидину) ґенерації на кислотно-пептичну та мукоїдно-електролітну секрецію шлунка у хворих на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ, ОПИС КЛІНІЧНИХ ВИПАДКІВ

56 **Авагімян А. А., Мкртчян Л. Г.**
Кардіотоксичність протипухлинних лікарських засобів (огляд літератури; опис клінічного випадку)

62 ВИМОГИ ДО СТАТЕЙ

CONTENTS

7 EDITOR-IN-CHIEF'S PAGE

ORIGINAL RESEARCH

8 **Farmaha M., Abrahamovych M., Svintsitskyi A., Abrahamovych O.**
Substantiation of Principles and Effectiveness of Advanced Complex Differentiated Treatment of Circulatory System Organs Affections in Patients with Liver Cirrhosis

18 **Abrahamovych M., Abrahamovych O., Fayura O., Tolopko S., Ferko M.**
Content of Some Endothotelium-Dependent Vasoactive Substances in the Blood of Patients Depending on the Liver Cirrhosis Severity and the Organism's Redox System State

28 **Brodetskyi I.**
Clinical-Genetic and Inter-Genetic Correlation Analysis (with Expression of miRNA-34a) in Patients with Pleomorphic Adenomas of the Salivary Glands

33 **Abrahamovych U., Abrahamovych O., Guta S., Thyhanyk L., Romaniuk O.**
Diagnostic Value of the Laboratory Markers of Acute Cytomegalovirus Infection in Patients with Systemic Lupus Erythematosus

43 **Shevchenko-Bitensky K.**
Peculiarities of Social Functioning of Patients with Vascular Dementia, Complicated by Hallucinator-Paranoid Disorders

49 **Pliatsko M.**
Peculiarities of Influence of Single Intragastric Administration of H_2-histamine Receptor Blockers of the Second (Nisatidine) and Third (Famotidine) Generation on Acid-Peptic and Mucoid-Electrolyte Secretion of the Stomach in Patients with Duodenal Ulcer

LITERATURE REVIEW, CLINICALCASES DESCRIPTION

56 **Ashot A. Avagimyan, Lusine G. Mkrtchyan**
Cardiotoxicity of Chemotherapeutic Drugs (Literature Review and Clinical Case Description)

62 REQUIREMENTS FOR THE ARTICLES

СТОРІНКА ГОЛОВНОГО РЕДАКТОРА

Вельмишановні колеґи!

У 28-му числі «Львівського клінічного вісника» продовжуємо реалізовувати наш задум, який передбачає сприяння можливості клініцистів різних фахів обмінятися інформацією, що допоможе інтеґрувати їхні зусилля для розв'язання актуальних, часто міждисциплінарного характеру, проблем сучасної медицини.

У рубриці «Ориґінальні дослідження» опубліковано шість праць. У статті М. Л. Фармаги та співавторів присвяченої обґрунтуванню принципів і з'ясуванню ефективності удосконаленого комплексного диференційованого лікування синтропічних уражень орґанів системи кровообігу у хворих на цироз печінки. Удосконалені авторами лікувальні комплекси для курації хворих на цироз печінки зі синтропічними цирозною кардіоміопатією і стійкою артеріальною гіпотензією, які враховують особливості їх патоґенезу та клінічного перебігу, дають змогу достовірно поліпшити якість життя хворих і підвищити ефективність лікування.

М. О. Абрагамович і співавтори опублікували статтю, присвячену визначенню вмісту деяких ендотелійзалежних вазоактивних субстанцій у крові хворих залежно від тяжкості цирозу печінки й стану редокс-системи орґанізму. Вони з'ясували, що печінка суттєво впливає на стан ендотелію через роль оксидативного стресу в метаболізмах NO, ендотелінів, натрійуретичного пептиду, ренін-альдостеронової системи. У хворих на цироз печінки виявлено збільшення вмісту малонового діальдегіду та зменшення вмісту каталази з наростанням тяжкості хвороби за критеріями Ч. Г. Чайлд – Р. Н. П'ю. Це свідчить про суттєві порушення у редокс-гомеостазі та надалі призводить до ендотеліальної дисфункції з порушенням нормального обміну вазоактивних гуморально-метаболічних речовин у сироватці крові, що стає передумовою виникнення позапечінкових коморбідних синтропічних уражень, які суттєво ускладнюють перебіг основної хвороби.

І. С. Бродецький опублікував статтю «Клінічно-ґенетичний і міжґенетичний кореляційний аналіз (за експресією мікроРНК-34а) у хворих із плеоморфними аденомами слинних залоз», у якій доводить, що показник експресії мікроРНК-34а статистично значуще відрізняється між ґрупами (прилегла залоза – інтактна тканина слинної залози).

Ґрупа дослідників, очолюваних У. О. Абрагамович, у статті «Діаґностична цінність лабораторних маркерів гострої цитомеґаловірусної інфекції у хворих на системний червоний вовчак» доводить, що анемія, лейкопенія, лімфопенія, збільшення вмісту γ-ґлобулінів і титру антитіл до двоспіральної дезоксирибонуклеїнової кислоти, зменшення показника комплементу є лабораторними маркерами гострої цитомеґаловірусної інфекції у хворих на системний червоний вовчак. Виявлено констеляцію показників, які мають найбільші показники чутливості, специфічності та коефіцієнт асоціації із наявністю гострої цитомеґаловірусної інфекції, а саме: лейкопенія та лімфопенія. Врахування наявності цих показників у хворих на системний червоний вовчак дозволить сформувати ґрупи ризику гострої цитомеґаловірусної інфекції, а відтак дообстежити хворих і обрати правильну тактику лікування.

К. В. Шевченко-Бітенський у статті «Особливості соціального функціонування хворих із судинною деменцією, ускладненою галюцинаторно-параноїдними розладами», розглядав основні проблеми їх соціально-побутового функціонування, що дає змогу розробити індивідуальні проґрами психосоціальної реабілітації для цього континґенту хворих.

М. Г. Пляцко у статті «Особливості впливу одноразового інтраґастрального введення блокаторів Н2-гістамінових рецепторів другої (нізатидину) і третьої (фамотидину) ґенерації на кислотно-пептичну та мукоїдно-електролітну секрецію шлунка у хворих на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки» стверджує, що Н2-блокатори гістамінових рецепторів другого (нізатидин) і третього (фамотидин) покоління гальмують кислотну продукцію та секрецію пепсину. Ці лікарські засоби підвищують середні значення концентрацій N-ацетилнейрамінових кислот та іонів Na+ у шлунковому соці й нерозчинному слизі, що свідчить про їх стимулювальний вплив на процеси цитопротекції в системі шлунковий сік – нерозчинний слиз. Фамотидин ефективніше блокував кислотну та пептичну секрецію порівняно з нізатидином, натомість їх вплив на мукоїдно-електролітну секрецію достовірно не відрізнявся.

У рубриці «Огляд літератури, опис клінічних випадків» уміщено статтю А. А. Авагімяна та Л. Г. Мкртчян «Кардіотоксичність протипухлинних лікарських засобів», у якій вони доводять, що застосування поліхіміотерапії є суттєвим чинником ризику виникнення і наростання тяжкості серцево-судинних хвороб як гострого (гострий коронарний синдром), так і відтермінованого (дилятаційна кардіоміопатія) характеру, а тому потребує особливої уваги лікарів та використання відповідних превентивних заходів.

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

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

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

EDITOR-IN-CHIEF'S PAGE

Highly esteemed colleagues!

In the 28th 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 reseach", six articles are published. The article of M. Farmaha et al. is dedicated to prove the principles and define efficiency of improved complex differentiated treatment of syntrophic blood system organ lesions in patients with liver cirrhosis. Treatment complexes improved by the authors for curation of patients with liver cirrhosis and syntropic cirrhotic cardiomyopathy, persistent arterial hypertension, considering peculiarities of its pathogenesis and clinical course, allow to improve significantly the patients' life quality and enhance treatment effectiveness.

M. Abrahamovych et al. published the article dedicated to detection of the content of certain endothelium-depended vasoactive substances in the blood of the patients depending on the severity of liver cirrhosis and condition of redox homeostasis of the body. They found that the liver essentially influences the condition of endothelium due to the role of oxidative stress in metabolism of nitric oxide, endothelins, natriuretic peptide, renin-aldosterone system. Increased level of malondialdehyde and reduced level of catalase with increasing severity of the disease in patients with liver cirrhosis according to the C. G. Child- R. N. Pugh criteria were discovered. It points to substantial disorder in redox homeostasis and further leads to endothelial dys-function with disorder of normal vasoactive humoral substances metabolism in the blood serum, which becomes precondition for occurrence of extrahepatic comorbid syntrophic disorders, which essentially complicates the course of the primary disease.

I. Brodetskyi published the article "Clinical-Genetic and Inter-Genetic Correlation Analysis (with Expression of miRNA-34a) in Patients with Pleomorphic Adenomas of the Salivary Glands", where he proves that miRNA-34a expression index statistically significantly differs between the groups (adjacent gland is an intact tissue of salivary gland).

In the article "Diagnostic Value of the Laboratory Markers of Acute Cytomegalovirus Infection in Patients With Systemic Lupus Erythematosus", a group of researchers led by U. Abrahamovych confirms that anemia, leukopenia, lymphopenia, increased level of γ-globulins and antibody titer for double stranded deoxyribonucleic acid, reduced index of complement are laboratory markers of acute cytomegalovirus infection in patients with systemic lupus erythematosus. The constellation of indicators, which have the highest sensitivity, specificity and coefficient of accuracy with the presence of acute cytomegalovirus infection, namely leukopenia and lymphopenia, has been found. Consideration of presence of such indicators in patients with systemic lupus erythematosus will allow to form risk groups of acute cytomegalovirus infection, and therefore to examine patients additionally and to chose the right treatment tactic.

In the article "Peculiarities of Social Functioning of Patients with Vascular Dementia, Complicated by Hallucinator-Paranoid Disorders", K. Shevchenko-Bitensky reviewed main problems in social and everyday functioning, which allows to develop individual programs of psychosocial rehabilitation for such contingent of patients.

In the article "Peculiarities of Influence of Single Intragastric Administration of H2-histamine Receptor Blockers of the Second (Nisatidine) and Third (Famotidine) Generation on Acid-Peptic and Mucoid-Electrolyte Secretion of the Stomach in Patients with Duodenal Ulcer", M. Pliatsko states that H2-histamine receptor blockers of the second (nisatidine) and third (famotidine) generation inhibit the acid production and pepsin secretion. These drugs increase average value of N-acetylneuraminic acids and Na+ ions in gastic juice and insoluble mucus, which proves their stimulating impact on cytoprotection in gastic juice and insoluble mucus system. Famotidine more effectively blocked acid and peptic secretion compared to nizatidine, but their stimulating impact on mucoid-electrolyte secretion was not significantly different.

The section "Literature review, clinical cases description" includes the article by A. Avagimyan and L. Mktrchyan "Cardiotoxicity of Chemotherapeutic Drugs", where they prove that the use of polychemotherapy is a substantial risk factor of occurrence and increased severity of cardiovascular diseases of acute (acute coronary syndrome) and delayed (dilated cardiomyopathy) types, and, that is why, special attention by medical doctors should be paid and relevant preventive measures should be taken.

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**

УДК 616.36–004:616.1–08

М. Л. Фармага[1], М. О. Абрагамович[1], А. С. Свінціцький[2], О. О. Абрагамович[1]

[1]Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

[2]Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

Обґрунтування принципів та ефективність удосконаленого комплексного диференційованого лікування синтропічних уражень органів системи кровообігу у хворих на цироз печінки

Вступ. Цироз печінки (ЦП) досі вважають однією з найважливіших і найскладніших проблем сучасної гепатології. Ця хвороба досить поширена як у світі (144,4 випадку на 100 тис. населення), так і в Україні (131 випадок на 100 тис. населення). Вона уражає людей переважно працездатного віку, характеризується значним невпинним приростом захворюваності, тривалим і рецидивним перебігом, значними показниками смертності [14]. За останні роки поширеність і захворюваність на ЦП зросли на 35,3 і 93,3 % відповідно, й у 2015 р. смертність становила 16,0–44,1 випадку померлих на 100 тис. населення [15, 16].

Особливо актуальним є вивчення не лише ЦП, але й низки його коморбідних синтропічних, тобто етіологічно та/або патогенетично асоційованих уражень інших органів і систем, які переважно стають причиною тимчасового, а згодом стійкого порушення працездатності, інвалідизації і нерідко смерті хворих [3, 22]. Серед них ураження системи кровообігу – синтропічні цирозна кардіоміопатія (ЦКМП) і стійка артеріальна гіпотонія – трапляються у 80,0 [8]–90,0 % хворих на ЦП [11] і вважаються ключовими у виникненні поліорганної недостатності [21], виступають чинниками ризику смерті [22], а тому вимагають негайної медикаментозної корекції.

Специфічних рекомендацій щодо лікування синтропічних кардіоваскулярних уражень у хворих на ЦП поки що не розроблено. На практиці лікування найчастіше розпочинають, коли серцева недостатність стає явною. Призначають ліжковий режим, кисень, сечогінні та лікарські засоби, що знижують переднавантаження на серце [19, 23]. Найбільш ефективними вважаються оперативні методи (парацентез, трансюгулярне портокавальне шунтування, перитонеовенозне шунтування, ортотопічна трансплантація печінки). Проте оперативне втручання – це стрес для організму, який часто може призвести до протилежного від бажаного ефекту – вираженої серцевої недостатності, гепаторенального синдрому тощо [18, 24].

Із огляду на це, лікувальний комплекс хворих на синтропічну ЦКМП і стійку артеріальну гіпотонію потрібно оптимізувати, призначаючи лікарські засоби, що є патогенетично обґрунтованими, враховують клінічні особливості та перебіг цих уражень.

Мета дослідження. Обґрунтувати принципи та з'ясувати ефективність удосконаленого комплексного диференційованого лікування синтропічних уражень органів системи кровообігу у хворих на цироз печінки.

Матеріали й методи дослідження. Після отримання письмової згоди на проведення комплексного обстеження відповідно до принципів Гельсінкської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину, відповідних законів України та міжнародних актів у рандомізований спосіб із попередньою стратифікацією за наявністю ЦП (Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 1051 від 28.12.2009 р. «Про надання медичної допомоги хворим гастроентерологічного профілю») у дослідження залучено 603 хворих (164 жінки (27,20 %) і 439 чоловіків (72,80 %) віком від 18 до 83 років), які лікувались у 2010–2015 рр. у Львівському обласному гепатологічному центрі. З-поміж них виокремлено

 © Фармага М. Л., Абрагамович М. О., Свінціцький А. С., Абрагамович О. О., 2019

490 (81,3 %) хворих на ЦП з позапечінковими ураженнями системи кровообігу (Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 03.07.2006 р. № 436 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Кардіологія»»), яких стратифіковано на три підґрупи: за наявністю лише синтропічної ЦКМП (103 пацієнти), лише синтропічної артеріальної гіпотонії (89 пацієнти) та інші (306 пацієнтів).

Для порівняння ефективності лікування хворих на ЦП та синтропічну ЦКМП рандомізованим способом поділили на дві ґрупи: дослідну (ДҐ) – 51 хворий (11 жінок і 40 чоловіків віком 23–83 роки), що отримували лікування за модифікованою нами методикою, та контрольну (КҐ) – 52 хворих, репрезентативних за статтю (13 жінок і 39 чоловіків) і віком (29–72 роки), які лікувалися за стандартною методикою. Також для оцінювання ефективності модифікованого нами комплексу лікування хворих на ЦП зі синтропічною стійкою артеріальною гіпотензією поділили рандомізованим способом на дві ґрупи: ДҐ (45 хворих (14 жінок і 31 чоловік віком 18–69 років)), що отримували лікування за модифікованою нами методикою, та КҐ (44 хворі), що не відрізнялися за статтю (15 жінок і 29 чоловіків) і віком (23–80 років) і лікувалися за стандартною методикою.

Оцінка ефективності лікування передбачала «суб'єктивну» оцінку, а саме заповнення пацієнтами до початку та після лікування опитувальників якості життя (ЯЖ) – MOS 36-Item Short-Form Healh Survey (SF-36) зі статистичним опрацюванням результатів у обох ґрупах, та «об'єктивну», тобто оцінку дослідником клінічно-лабораторно-інструментальних показників хворих до і після завершення курсу лікування, зі статистичним порівнянням отриманих результатів. Критерії оцінки результатів лікування такі: 1. Відмінний результат – одужання; 2. Добрий результат – значне поліпшення, більшість показників нормалізувалася; 3. Задовільний результат – незначне поліпшення, деякі показники поліпшилися; 4. Поганий результат – без поліпшення; 5. Дуже поганий результат – погіршення, трансформація в онкологічну хворобу або смерть.

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

Результати дослідження та їх обговорення. Виконання *першого етапу* дослідження поділили на два послідовні кроки: обґрунтування (*перший крок*) і оцінка ефективності (*другий крок*) модифікованого курсового комплексного лікування хворих із ЦП та синтропічною ЦКМП.

Перший крок першого етапу дослідження. У патоґенезі синтропічної ЦКМП бере участь низка механізмів, а саме, дисфункція веґетативної нервової системи, що виявляється зниженням активності її парасимпатичного відділу, симпатикотонією (пришвидшена частота серцевих скорочень) із переходом реґулювання внутрішніх процесів на найнижчий гуморально-метаболічний рівень. Серед вазоактивних сполук у пацієнтів із ЦП та синтропічною ЦКМП ключовими є ендотеліальна дисфункція зі збільшеним вмістом як вазоконстриктора ендотеліну-1, так і вазодилятатора оксиду азоту, порушення балансу у ренін-анґіотензин-альдостероновій системі з надмірним вмістом реніну, а також збільшена кількість мозкового натрійуретичного пептиду. Ультрасоноґрафічно ЦКМП характеризується ремоделюванням лівого шлуночка (ЛШ) із гіпертрофією і дилятацією порожнини, збільшеною масою міокарда ЛШ, нормальною систолічною, за рахунок високого серцевого індексу, та порушеною діастолічною функцією ЛШ, а також високим індексом C. Tei. Ці показники достовірно погіршуються паралельно з наростанням тяжкості ЦП та фіксуються у хворих на ЦП, що скаржаться на нудоту, страждають на жовтяницю шкіри і склер, не мають симптому «голови медузи» [1, 2].

Із огляду на це, вважаємо за доцільне додати до стандартного лікувального комплексу хворих на ЦП, ускладнений синтропічною ЦКМП, карведилол – β-адреноблокатор із α-блокувальними властивостями. Адже карведилол здатний нормалізувати симпатичні та парасимпатичні впливи інгібуванням симпатичного відділу веґетативної нервової системи (ВНС) і активацією блукаючого нерва [12], що, зокрема, клінічно виявляється нормалізацією пришвидшеної частоти серцевих скорочень. Здатність кориґувати порушений стан ВНС виявляє і тіотріазолін – потужний кардіо- та гепатопротектор [6, 7]. Обидва лікарські засоби у численних клінічних дослідженнях засвідчили здатність позитивно впливати і на ендотеліальну дисфункцію, зокрема, знижувати вміст ендотеліну-1 [4, 7, 9]. Застосування карведилолу пригнічує ренін-анґіотен-альдостеронову систему, блокуючи адренорецептори нирок, знижуючи активність реніну плазми і зменшуючи кількість реніну, що виділяється. Ці медикаменти мають виражені мембраностабілізувальні, протизапальні, антипроліферативні й антиапоптичні властивості, є потужними антиоксидантами, здатними виводити вільні радикали з клітин [9].

Карведилол запобігає активації ґенів і чинників транскрипції за наявності процесів ремоделювання. Доведено, що цей β-блокатор здатний зменшувати розміри ЛШ та масу міокарда ЛШ, поліпшу-

вати діастолічне наповнення серця [13, 25], завдяки чому зменшується після навантаження на серце та зростає серцевий викид. b- і α1-блокувальні властивості карведилолу, окрім усього, забезпечують зменшення спланхнічного повнокрів'я, зниження портального тиску та запобігають затриманню рідини в організмі [10]. А тіотріазолін своєю чергою поліпшує процеси метаболізму міокарда, підвищує його скоротливу здатність, сприяє нормалізації серцевого ритму. Паралельно з вираженими кардіопротекторними властивостями, тіотріазолін є потужним гепатопротектором. Він запобігає руйнуванню гепатоцитів, зменшує ступінь жирової інфільтрації і поширення центролобулярних некрозів печінки, сприяє процесам репаративної реґенерації гепатоцитів, нормалізує в них білковий, вуглеводний, ліпідний і пігментний обмін, збільшує швидкість синтезу та виділення жовчі, нормалізує її хімічний склад. Ці ефекти додатково позитивно впливають на симптоми ураження печінки, які є клінічними маркерами ЦКМП, – нудоту, жовтяницю шкіри і склер.

За наявності у хворих на ЦП із синтропічною ЦКМП підстав для призначення β-адреноблокаторів (варикозно розширені вени стравоходу тощо) рекомендуємо обрати з-поміж медикаментів цієї ґрупи карведилол у максимально переносимому дозуванні (до частоти серцевих скорочень ≥55 уд./хв), а якщо таких підстав немає – призначити його у мінімальному дозуванні (по 1 таблетці (3,125 мґ) зранку і ввечері під час їди). Також до лікувального комплексу для пацієнтів із ЦП та синтропічною ЦКМП доцільно додати кардіо- і гепатопротектор тіотріазолін. Хворим на ЦП із ЦКМП I ступеня тяжкості (індекс C. Tei у межах від 0,50 до 0,59) його рекомендовано призначати по 1 таблетці (100,0 мґ) тричі на день, хворим на ЦП із ЦКМП II (індекс C. Tei у межах від 0,60 до 0,69) і III (індекс C. Tei дорівнює 0,70 і більше) ступенями тяжкості – спершу внутрішньом'язово по 2,0 мл 2,5% розчину (по 50,0 мґ) тричі на день упродовж п'яти днів, а далі по 1 таблетці (100,0 мґ) тричі на день.

Отже, врахувавши власний клінічний досвід та інформацію з сучасної літератури, вважаємо, що така лікувальна схема є патоґенетично обґрунтованою, враховує особливості клінічного перебігу та діаґностичні маркери синтропічною ЦКМП і, таким чином, зможе підвищити якість життя пацієнтів та ефективність їх лікування.

Другий крок першого етапу дослідження. Порівнювали ефективність модифікованого нами лікувального комплексу у хворих ДҐ та загальноприйнятого у хворих КҐ. Оцінювали ЯЖ хворих після статистичного опрацювання заповнених ними до і після лікування опитувальників SF-36 (табл. 1), а також за результатами оцінки клінічно-лабораторних та інструментальних показників.

Таблиця 1

Результати оцінки стану здоров'я за опитувальником якості життя у хворих на цироз печінки з синтропічною вторинною цирозною кардіоміопатією до і після лікування (*n*; бали; *p*)

№ з/п	Показники	До лікування		Після лікування	
		ДҐ *n* = 51	КҐ *n* = 52	ДҐ *n* = 51	КҐ *n* = 52
1	Фізична активність	16,43 (15,40; 17,46)	15,42 (14,08; 16,76)	21,80 (20,68; 22,93)*	15,08 (13,56; 16,59)
2	Роль фізичних проблем у обмежені життєдіяльності	5,18 (4,94; 5,41)	5,23 (4,96; 5,50)	6,39 (6,11; 6,67)*	5,50 (5,21; 5,79)
3	Інтенсивність болю	5,63 (5,11; 6,14)	6,06 (5,62; 6,49)	8,16 (7,55; 8,76)*	6,31 (5,63; 6,98)
4	Загальне здоров'я	13,55 (12,55; 14,55)	12,96 (11,75; 14,17)	20,14 (19,18; 21,10)*	14,00 (12,75; 16,80)
5	Життєздатність	14,12 (13,19; 15,04)	14,92 (14,03; 15,82)	20,57 (19,86; 21,28)*	15,73 (14,66; 16,80)
6	Соціальна активність	5,33 (4,85; 5,82)	5,62 (5,21; 6,02)	7,92 (7,53; 8,31)*	6,00 (5,59; 6,41)
7	Роль емоційних проблем у обмеженні життєдіяльності	4,20 (3,96; 4,43)	4,06 (3,86; 4,26)	5,27 (5,09; 5,46)*	4,54 (4,27; 4,81)#
8	Психічне здоров'я	13,39 (12,21; 14,57)	14,37 (13,06; 15,67)	22,55 (21,13; 23,96)*	16,29 (14,80; 17,78)
9	Загальний бал	77,82 (76,76; 78,89)	78,63 (74,78; 82,49)	112,80 (108,92; 116,69)*	83,44 (78,42; 88,46)

Примітки: статистично достовірна різниця порівняно з показником у ДҐ до лікування ($p < 0,05$); # – статистично достовірна різниця порівняно з показником у КҐ до лікування ($p < 0,05$).

Показник фізичної активності (ФА), що відображає ступінь обмеження виконання навантажень через фізичний стан, у хворих ДҐ статистично достовірно ($p < 0,05$) поліпшувався із 16,43 бала (15,40; 17,46) до 21,80 бала (20,68; 16,59). Аналоґічний показник у хворих КҐ майже не змінювався за місяць лікування (з 15,42 бала (14,08; 16,76) до 15,08 бала (13,56; 16,59); $p = 0,73$). У двох ґрупах через місяць лікування фізичний стан пацієнтів і далі обмежував їхню повсякденну діяльність (показник ролі фізичних проблем у обмежені життєдіяльності – РФ), хоча у хворих ДҐ відбулося статистично достовірне ($p < 0,05$) поліпшення стану (з 5,18 бала (4,94; 5,41) до 6,39 бала (6,11;

6,67). У хворих КҐ показник майже не змінювалися (з 5,23 бала (4,96; 5,50) до 5,50 бала (5,21; 5,79); p = 0,18). Хворі ДҐ, які отримували модифіковане лікування, підтверджували достовірне зменшення інтенсивності болю (ІБ) порівняно з тим, що було до початку лікування (з 5,63 бала (5,11; 6,14) до 8,16 бала (7,55; 8,76); $p < 0,05$). Хворі КҐ не зауважили значного поліпшення показників ІБ (з 6,06 бала (5,62; 6,49) до 6,31 бала (5,63; 6,98); p = 0,53). Оцінювання хворими свого стану здоров'я (показник загального здоров'я – ЗЗ) у хворих ДҐ після лікування достовірно зросло з 13,55 бала (12,55; 14,55) до 20,14 бала (19,18; 21,28); $p < 0,05$), а у хворих КҐ трохи зросла, проте недостовірно (з 12,96 бала (11,75; 14,17) до 14,00 бала (12,75; 16,80); p = 0,23). Суб'єктивне оцінювання респондентами свого життєвого тонусу (показник життєздатності – ЖЗ) показало достовірне його поліпшення у хворих ДҐ (з 14,12 бала (13,19; 15,04) до 20,57 бала (19,86; 21,28); $p < 0,05$). У хворих КҐ показники ЖЗ трохи зросли після лікування, проте недостовірно (з 14,92 бала (14,03; 15,82) до 15,73 бала (14,66; 16,80); p = 0,25).

Ми зауважили посилення соціальних контактів (показник соціальної активності – СА), взаємовідносин із оточенням у хворих ДҐ після місячного курсу лікування (з 5,33 бала (4,85; 5,82) до 7,92 бала (7,53; 8,31); $p < 0,05$). У хворих КҐ такого поліпшення не спостерігалося – показник СА зріс із 5,62 бала (5,21; 6,02) до 6,00 бала (5,59; 6,41) (p = 0,18). Ступінь обмеження щоденної діяльності через емоційні проблеми (РЕ) хворі ДҐ до лікування оцінили в 4,20 бала (3,96; 4,43), що достовірно нижче, ніж після лікування (5,27 бала (5,09; 5,46); $p < 0,05$). У хворих КҐ також достовірно поліпшився показник РЕ (з 4,06 бала (3,86; 4,26) до 4,54 бала (4,27; 4,81) ($p < 0,05$). У хворих ДҐ спостерігалися достовірні позитивні зміни, які стосувалися психічного благополуччя (показник психічного здоров'я – ПЗ) (з 13,39 бала (12,21; 14,57) до 22,55 бала (21,13; 23,96); $p < 0,05$). У хворих КҐ кількість балів показника ПЗ також збільшується, але недостовірно (з 14,37 бала (13,06; 15,67) до 16,29 бала (14,80; 17,78); p = 0,05). Підсумувавши загальну кількість балів до і після лікування ми виявили їх достовірне зростання у хворих ДҐ на 44,95 % (з 77,82 бала (76,76; 78,89) до 112,80 бала (108,92; 116,69); $p < 0,05$). У хворих КҐ зафіксовано зростання лише на 6,12 % (з 78,63 бала (74,78; 82,49) до 83,44 бала (78,42; 88,46), p = 0,13).

Результати оцінювання анкети SF-36 свідчать про поліпшення ЯЖ у хворих обох ґруп, проте лише у хворих ДҐ спостерігався достовірно виражений позитивний ефект. Це вказує на достовірне зростання показників фізичної активності, життєздатності, психічного та загального здоров'я, послаблення болю, а також зменшення ролі емоційного стресу в обмеженні життєдіяльності як наслідок, підвищується фізичний і психічний статус хворих на ЦП зі синтропічною ЦКМП під впливом модифікованого нами лікувального комплексу.

Ефективність модифікованого лікувального комплексу оцінювали також об'єктивно – за результатами клінічно-лабораторного та інструментального обстеження (табл. 2).

Таблиця 2

Результати лікування хворих на цироз печінки зі синтропічною вторинною цирозною кардіоміопатією (*n*; %; *p*)

№ з/п	Результат лікування	ДҐ n = 51		КҐ n = 52	
		N	%	N	%
1	Відмінний	0	0,00	0	0,00
2	Добрий	35	68,63	15	28,30 *
3	Задовільний	12	23,53	24	45,28 *
4	Поганий	4	7,84	11	20,75 *
5	Дуже поганий	0	0,00	2	3,77

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

Відмінного результату лікування не досягнуто у хворих жодної ґрупи. Добрий результат констатовано у 35 хворих ДҐ (68,63 %) і 15 хворих КҐ (28,30 %), задовільний – у 12 (23,53 %) і 24 хворих (45,28 %) відповідно, а поганий – у 4 (7,84 %) і 11 хворих (20,75 %) відповідно. Дуже поганий результат лікування не фіксували серед хворих ДҐ, а серед хворих КҐ виявлено два випадки (3,77 %) дуже поганого результату лікування. Статистичний аналіз порівняння випадків доброго, задовільного, поганого та дуже поганого результатів лікування у вибірках показав, що добрий результат достовірно частіше спостерігався серед хворих ДҐ, яких лікували за модифікованою нами методикою, ніж у хворих КҐ ($p < 0,05$), що лікувалися за стандартною схемою. Задовільний і поганий результат достовірно переважав серед хворих КҐ ($p < 0,05$), а дуже поганий – зафіксовано лише у хворих КҐ. За якісним показниками затверджений лікувальний комплекс достовірно поступається модифікованому нами алґоритму – добрий результат лікування достовірно частіше фіксували серед хворих ДҐ, а задовільний, поганий і дуже поганий – серед хворих КҐ.

У підсумку можна стверджувати, що як модифікована нами методика лікування з урахуванням виявлених патоґенетичних механізмів синтропічної ЦКМП, її клінічної характеристики та особливостей, так і стандартна дають позитивний результат, проте за якісним показниками затверджений лікувальний комплекс достовірно поступається модифікованому алґоритму – добрий результат лікування достовірно частіше фіксували серед хворих ДҐ, а задовільний, поганий і дуже поганий – серед хворих КҐ.

Отже, отримані нами результати «суб'єктивної» та «об'єктивної» оцінки ефектів комплексного лікування

хворих на ЦП зі синтропічною ЦКМП свідчать, що використання запропонованого нами модифікованого комплексу лікування, яке враховує основні патоґенетичні ланки формування ЦКМП, її характеристику, особливості та основні діаґностичні маркери, дає змогу поліпшити ЯЖ хворих ДҐ на 44,95 % проти 6,12 % у хворих КҐ та підвищити ефективність лікування.

Виконання *другого етапу* дослідження полягало в обґрунтуванні *(перший крок)* та оцінюванні ефективності *(другий крок)* модифікованого курсового комплексного лікування хворих на ЦП із синтропічною стійкою артеріальною гіпотензією.

Перший крок другого етапу дослідження. Синтропічна артеріальна гіпотензія виникає через порушення у ВНС, що виявляється одночасним зниженням активності парасимпатичного і симпатичного її відділів із переходом реґулювання на гуморально-метаболічний рівень, а саме, за рахунок вазоактивних сполук. Серед останніх переважають збільшений вміст циклічного ґуанозинмонофосфату, що безпосередньо відображає надмірне виділення вазодилятатора оксиду азоту, та гіперальдостеронізм. Оцінка динаміки артеріального тиску (АТ) впродовж доби за допомогою добового моніторування артеріального тиску показала, що для таких хворих характерні порушення циркадного ритму та варіабельності АТ, тяжкість яких зростає паралельно з погіршенням основної хвороби печінки. Серед клінічних маркерів стійкої синтропічної артеріальної гіпотензії ми виокремили скарги на біль і тяжкість у правому підребер'ї, асцит, гепато- і спленомеґалію, а також телеанґіоектазії [1, 2].

Із огляду на те що хворим на ЦП протипоказані лікарські засоби, які використовуються в рутині для підвищення АТ (адреноміметики, серцеві ґлікозиди тощо), через ризик виникнення під час їх застосування ниркової вазоконстрикції та, як наслідок, гепаторенального синтрому [17, 20], ми кориґуємо затверджену Міністерством охорони здоров'я України схему лікування хворих на ЦП та синтропічною стійкою артеріальною гіпотензією. Хворим на ЦП зі синтропічною артеріальною гіпотензією I (середній упродовж доби середній АТ у межах від 76 до 80 мм рт. ст.) і II ступенів тяжкості (середній упродовж доби середній АТ у межах від 70 до 75 мм рт. ст.) доцільно призначати івабрадин по 1 таблетці (5,0 мґ) зранку після їди з метою нормалізації пришвидшеної частоти серцевих скорочень, що забезпечить підвищення тонусу парасимпатичного відділу ВНС. Хворим на ЦП з артеріальною гіпотензією III ступеня тяжкості (середній упродовж доби середній АТ < 70 мм рт. ст.) рекомендуємо підвищувати АТ внутрішньовенним уведенням розчину альбуміну з розрахунку 1,5 ґ/кґ щонайменше впродовж 10 днів. Усім хворим на ЦП зі стійкою артеріальною гіпотензією слід давати також α-ліпоєву кислоту по 1 капсулі (600,0 мґ) зранку після їди, завдяки її здатності пригнічувати синтез оксиду азоту гепатоцитами, вираженими антиоксидантними властивостями, участі в жировому та енерґетичному обміні [5]. За наявності у хворого на ЦП зі стійкою артеріальною гіпотензією асциту патоґенетично обґрунтованим є призначення конкурентного антаґоніста альдостерону спіронолактону, зокрема, завдяки його здатності не допускати зв'язування альдостерону з білковими рецепторами клітин «орґанів-мішеней» [26]. Доза спіронолактону визначається залежно від кількості асцитної рідини з подальшим переходом на підтримувальне дозування – 1 таблетка (50,0 мґ) зранку після їди.

Отже, проведений нами аналіз сучасної інформації та отриманих раніше клінічних результатів, дозволив модифікувати лікувальну схему хворих на ЦП зі стійкою артеріальною гіпотонією з урахуванням патоґенезу синтропічного ураження системи кровообігу, особливостей його клінічного перебігу та діаґностичних маркерів, що дасть можливість підвищити якість життя пацієнтів та ефективність їх лікування.

Другий крок другого етапу дослідження. Спочатку вивчали ефективність лікування, базуючись на результатах «суб'єктивної» оцінки, а саме, заповнення пацієнтами до і після лікування опитувальників ЯЖ – SF-36, відтак вивчили результати оцінювання лікарем-дослідником клінічно-лабораторно-інструментальних показників хворих до і після завершення курсу лікування.

Результати заповнення хворими опитувальників ЯЖ SF-36 наведені в табл. 3.

Таблиця 3

Результати оцінювання стану здоров'я за результатами опитувальника якості життя у хворих на цироз печінки та синтропічну артеріальну гіпотензію до і після лікування (*n*; бали; *p*)

№ з/п	Показники	До лікування		Після лікування	
		ДҐ *n* = 45	КҐ *n* = 44	ДҐ n = 45	КҐ *n* = 44
1	Фізична активність	16,80 (15,73; 17,87)	18,09 (17,09; 19,09)	23,51 (22,22; 24,80)*	18,02 (16,18; 19,86)
2	Роль фізичних проблем у обмежені життєдіяльності	5,40 (5,12; 5,67)	5,36 (5,02; 5,70)	6,89 (6,56; 7,22)*	5,57 (5,27; 5,86)
3	Інтенсивність болю	5,96 (5,50; 6,41)	5,57 (5,13; 5,70)	8,27 (7,76; 8,78)*	5,48 (4,88; 6,08)
4	Загальне здоров'я	13,49 (12,60; 14,37)	12,95 (11,72; 14,18)	18,76 (17,78; 19,73)*	13,52 (11,76; 15,29)
5	Життєздатність	14,47 (13,22; 15,71)	15,20 (14,13; 16,28)	19,67 (18,68; 20,65)*	16,27 (14,61; 17,93)
6	Соціальна активність	6,04 (5,68; 6,41)	5,70 (5,23; 6,18)	7,69 (7,37; 8,01)*	6,18 (5,47; 6,89)
7	Роль емоційних проблем у обмеженні життєдіяльності	4,31 (4,08; 4,54)	4,25 (3,98; 4,52)	5,29 (5,11; 5,47)*	4,55 (4,19; 4,90)
8	Психічне здоров'я	15,58 (14,55; 16,61)	16,95 (15,71; 18,20)	25,11 (23,89; 26,34)*	18,27 (16,63; 19,91)
9	Загальний бал	82,04 (80,15; 83,94)	84,09 (81,62; 86,56)	115,18 (111,15; 119,21)*	87,86 (80,31; 95,42)

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

Як бачимо з табл. 3, після лікування у хворих ДҐ достовірно знижувався ступінь обмеження виконання фізичних навантажень, що виникає через порушення фізичного стану. Це відображало достовірне наростання кількості балів від початку лікування до його завершення – з 16,80 бала (15,73; 17,87) до 23,51 бала (22,22; 24,80) ($p < 0,05$). У хворих КҐ після лікування показник ФА не змінювався (з 18,09 бала (17,09; 19,09) до 18,02 бала (16,18; 19,86), $p = 0,95$). Достовірно поліпшилися також показники, що відображають вплив фізичного стану на повсякденну діяльність хворих ДҐ (з 5,40 бала (5,12; 5,67) до 6,89 бала (6,56; 7,22), $p < 0,05$).

У хворих КҐ кількість балів показників РФ після лікування майже не змінювалася (з 5,36 бала (5,02; 5,70) до 5,57 бала (5,27; 5,86); $p = 0,36$). ІБ у хворих ДҐ також достовірно зменшилася порівняно з показником до початку лікування (з 5,96 бала (5,50; 6,41) до 8,27 бала (7,76; 8,78); $p < 0,05$). Хворі КҐ не підтвердили достовірного зниження показника ІБ (з 5,57 бала (5,13; 5,70) до 5,48 бала (4,88; 6,08); $p = 0,81$). Оцінка хворими ДҐ свого здоров'я була достовірно вищою після лікування (з 13,49 бала (12,60; 14,37) до 18,76 бала (17,78; 19,73), $p < 0,05$), що не спостерігалося у хворих КҐ (з 12,95 бала (11,72; 14,18) до 13,52 бала (11,76; 15,29), $p = 0,60$). Після лікування у хворих ДҐ достовірно зросла життєва активність, вони частіше почувалися сповненими сил і енерґії (з 14,47 бала (13,22; 15,71) до 19,67 бала (18,68; 20,65), $p < 0,05$). Вказані показники ЖЗ поліпшилися також у хворих КҐ, проте статистично достовірної різниці не досягнуто (з 15,20 бала (14,13; 16,28) до 16,27 бала (14,61; 17,93), $p = 0,28$). Достовірне зменшення обмеження соціальної активності після місячного курсу лікування спостерігалося у хворих ДҐ (з 6,04 бала (5,68; 6,41) до 7,69 бала (7,37; 8,01), $p < 0,05$). У хворих КҐ показник СА зріс, але не достовірно (з 5,70 бала (5,23; 6,18) до 6,18 бала (5,47; 6,89), $p = 0,26$). Ступінь обмеження щоденної діяльності внаслідок емоційних проблем хворих ДҐ до лікування становив 4,31 бала (4,08; 4,54), що достовірно менше, ніж після лікування (5,29 бала (5,11; 5,47); $p < 0,05$). Хворі КҐ також підтвердили поліпшення (з 4,25 бала (3,98; 4,52) до 4,55 бала (4,19; 4,90)), яке, проте, не досягало достовірності ($p = 0,19$). У хворих ДҐ також достовірно поліпшувалося психічне здоров'я (з 15,58 бала (14,55; 16,61) до 25,11 бала (23,89; 26,34); $p < 0,05$). У хворих КҐ кількість балів показника ПЗ збільшувалася, але недостовірно (з 16,95 бала (15,71; 18,20) до 18,27 бала (16,63; 19,91); $p = 0,20$). Відповідно і загальна кількість балів у хворих ДҐ достовірно збільшувалася на 40,39 % (з 82,04 бала (80,15; 83,94) до 115,18 бала (111,15; 119,21); $p < 0,05$). У хворих КҐ загальна кількість балів зростала лише на 4,48 % (з 84,09 бала (81,62; 86,56) до 87,86 бала (80,31; 95,42); $p = 0,34$).

Результати оцінювання ЯЖ хворих на ЦП зі синтропічною стійкою артеріальною гіпотензією відображають поліпшення загального стану хворих обох ґруп, але тільки у хворих ДҐ спостерігався достовірно підтверджений позитивний результат, про що свідчить переконливе поліпшення фізичного і психологічного компонентів здоров'я. У хворих КҐ спостерігалося поліпшення стану здоров'я за усередненими показниками, проте статистично різниці між показниками до і після лікування не досягнуто.

Клінічно-лабораторна та інструментальна «об'єктивна» оцінка результатів лікування показала, що відмінного результату лікування не досягнуто в жодній із ґруп (табл. 4).

Таблиця 4

Результати лікування хворих на цироз печінки та синтропічну артеріальну гіпотензію (*n*; бали; *p*)

№ з/п	Результат лікування	ДҐ *n* = 45		КҐ *n* = 44	
		N	%	N	%
1	Відмінний	0	0,00	0	0,00
2	Добрий	34	75,55	14	26,42 *
3	Задовільний	9	20,00	22	41,51 *
4	Поганий	2	4,44	7	13,21 *
5	Дуже поганий	0	0,00	1	1,89

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

Добрий результат спостерігали у 34 хворих ДҐ (75,55 %) й у 14 хворих КҐ (6,42 %), задовільний – у 9 (20,00 %) і 22 хворих (41,51 %) відповідно, поганий – у 2 (4,44 %) і 7 хворих (13,21 %) відповідно. Дуже поганого результату лікування серед хворих ДҐ не зафіксували, а серед хворих КҐ спостерігали один випадок (1,89 %). Статистичний аналіз отриманої інформації вказує на те, що добрий результат достовірно частіше отримували в ДҐ, де застосовували модифікований лікувальний комплекс, порівняно з КҐ, хворих якої лікували за стандартною методикою ($p < 0,05$). Задовільний, поганий і дуже поганий результат достовірно частіше фіксували у хворих КҐ ($p < 0,05$).

Ефективними є і модифікована, і стандартна схеми лікування, проте за якісними показниками переважає модифікована комплексна лікувальна схема, що враховує патоґенез, клінічну характеристику й особливості, а також діаґностичні маркери синтропічної стійкої артеріальної гіпотензії. У хворих ДҐ достовірно частіше фіксували добрий результат лікування, а у хворих КҐ – задовільний, поганий і дуже поганий.

Отримані результати вказують на достовірно вищу ефективність запропонованого нами модифікованого лікувального комплексу для курації хворих на ЦП зі синтропічною артеріальною гіпотензією, про що свідчить оцінка анкет ЯЖ, загальний бал яких зріс у хворих ДҐ на 40,39 % проти 4,48 % у хворих КҐ, і комплексна оцінка результатів лікування лікарями – дослідниками.

У підсумку можна стверджувати, що комплексне лікування хворих на ЦП зі синтропічними уражен-

нями орґанів системи кровообігу вимагає врахування основних патоґенетичних ланок виникнення ЦКМП та стійкої артеріальної гіпотензії, їх характеристики й особливостей залежно від тяжкості, а також діаґностичних маркерів. Достовірне підвищення ефективності модифікованого нами лікування хворих на ЦП зі синтропічними ЦКМП та стійкою артеріальною гіпотензією верифіковано суб'єктивно, за результатами заповнення хворими опитувальників SF-36, про що свідчить поліпшення показників фізичної активності, життєздатності, психічного та загального здоров'я, послаблення болю, зменшення ролі фізичних проблем і емоційного стресу в обмеженні життєдіяльності, підвищення соціальної активності, а також об'єктивно, за результатами комплексного клінічно-лабораторного та інструментального обстеження, які підтверджують достовірне поліпшення стану їх здоров'я.

Висновок. Удосконалені нами лікувальні комплекси для курації хворих на цироз печінки зі синтропічними цирозною кардіоміопатією і стійкою артеріальною гіпотензією, які враховують особливості їх патоґенезу та клінічного перебігу, достовірно поліпшують якість життя хворих і підвищують ефективність їхнього лікування.

Список літератури

1. Абрагамович МО, Абрагамович ОО, Фармага МЛ. Уміст деяких вазоактивних гуморально-метаболічних чинників у хворих на цироз печінки та їх участь у патоґенезі 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. Абрагамович МО, Фармага МЛ. Клінічні маркери синтропічних коморбідних уражень системи кровообігу у хворих на цироз печінки. Львівський клінічний вісник. 2018;1(21)-2(22):30–40 (Abrahamovych M, Farmaha M. Clinical Markers of the Syntropic Comorbid Lesions of the Circulatory System in Patients with Liver Cirrhosis. Lviv Clinical Bulletin. 2018;1(21)-2(22):30-40) (Ukrainian). https://doi.org/10.25040/lkv2018.01.030
3. Абрагамович ОО, Абрагамович МО, Фармага МЛ, Толопко СЯ. Характеристика синтропічних поліморбідних уражень у хворих на цироз печінки та залежність їх частоти від тяжкості хвороби. Сучасна гастроентерологія. Современная гастроэнтерология. Contemporary gastroenterology. 2013;4:23–30 (Abrahamovych M, Abrahamovych O, Farmaha M, Tolopko S. Characterization of syntropic polymorphic lesions in patients with liver cirrhosis and dependence of their frequency on the severity of the disease. Contemporary Gastroenterology. 2013;4:23-30) (Ukrainian).
4. Білецький СС. Ендотелійпротекторні властивості карведилолу у хворих з гострим інфарктом міокарда. Український кардіологічний журнал. 2007;2:81–84 (Bilezkyy S. Endothelial-protective properties of carvedilol in patients with acute myocardial infarction. Ukrainian Cardiology Journal. 2007;2:81-84) (Ukrainian).
5. Бустаманте Д, Лодж Д, Маркоччи Л и др. Метаболизм альфа-липоевой кислоты в печени при различных формах патологии. Международный медицинский журнал. 2001;2:133–142 (Bustamante D, Lodz D, Markochchi L et al. Metabolism of alpha lipoic acid in the liver in various forms of pathology. International Medical Journal. 2001;2:133-142) (Russian).
6. Візір ВА, Волошина ІМ. Особливості перебігу та корекції артеріальної гіпертензії у хворих із супутньою вегетативною дисфункцією. Український терапевтичний журнал. 2006;2:62–67 (Vizir V, Voloshyna I. Features of the course and correction of arterial hypertension in patients with concomitant autonomic dysfunction. Ukrainian Therapeutic Journal. 2006;2:62-67) (Ukrainian).
7. Волошин НА, Мазур ИА, Волошина ИН, Загородный МИ, Кучеренко ЛИ. Тиотриазолин в лечении и профилактике заболеваний сердечно-сосудистой системы. Запорожье, 2015. 359 с. (Voloshyna N, Mazur I, Voloshyna I, Zahorodnyy M, Kucherenko L. Thiotriazolin in the treatment and prevention of diseases of the cardiovascular system. Zaporozhye, 2015. 359 p.) (Russian).
8. Волошин ОІ, Присяжнюк ВП, Присяжнюк ПВ. Ураження серцево-судинної системи у хворих на цироз печінки невірусного походження. Клінічна та експериментальна патологія. 2009;8(1):106–110 (Voloshyn O, Prysyazhnyuk V, Prysyazhnyuk P. Damage to the cardiovascular system in patients with liver cirrhosis is not of viral origin. Clinical and Experimental Pathology. 2009;8(1):106-110) (Ukrainian).
9. Волошин ПВ, Малахов ВА, Завгородняя АН. Ключевые механизмы эндотелиальной дисфункции острых церебральных ишемий в динамике медикаментозной коррекции. Український вісник психоневрології. 2006;14(4):5–7 (Voloshyn P, Malakhov V, Zavgorodnaya A. Key mechanisms of endothelial dysfunction of acute cerebral ischemia in the dynamics of drug correction. Ukrainian Newsletter of Neuropsychiatrist. 2006;14(4):5-7) (Russian).
10. Гарбузенко ДВ. Патофизиологические механизмы и новые направления терапии портальной гипертензии при циррозе печени. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2010;6:11–20 (Garbuzenko D. Pathophysiological mechanisms and new directions in the treatment of portal hypertension in cirrhosis. Clinical Prospects of Gastroenterology, Hepatology. 2010;6:11-20) (Russian).
11. Кітура ОЄ. Структурно-функціональний стан міокарда у хворих на хронічний гепатит і цироз печінки. Вісник проблем біології та медицини. 2014;3(3):131–134 (Kitura O. Structural and functional state of myocardium in patients with chronic hepatitis and cirrhosis. Bulletin of Problems of Biology and Medicine. 2014;3(3):131-134) (Ukrainian).
12. Коваленко ВН, Несукай ЕГ. Некоронарогенные болезни сердца. Практическое руководство. / Коваленко ВН, ред. К.: Морион; 2001. 480 с. (Kovalenko V, Nesukai E. Non-coronarogenic heart disease. A practical guide. / Kovalenko V, editor. Kyiv: Morion; 2001. 480 p.) (Russian).

13. Фуштей ИМ, Подсевахина СЛ, Ткаченко ОВ, Савченко ОА, Паламарчук АИ. Влияние карведилола на ремоделирование миокарда, иммуновоспалительные реакции и эндотелиальную функцию у больных ишемической болезнью сердца с хронической сердечной недостаточностью. Крымский терапевтичний журнал. 2010;2(2):84–87 (Fushtey I, Posevahina S, Tkachenko O, Savchenko O., Palamarchuk A. The effect of carvedilol on myocardial remodeling, immunoinflammatory reactions and endothelial function in patients with coronary heart disease with chronic heart failure. Krimsky Therapeutic Journal. 2010;2(2):84-87) (Russian).
14. Харченко НВ, Бабак ОЯ, редактори. Гастроентерологія. К.: Друкар; 2007. 720 с. (Kharchenko N, Babak O, editors. Gastroenterology. Kyiv: Drukar; 2007. 720 p.) (Ukrainian).
15. Чепелевська ЛА, Дзюба ОМ, Карамзіна ЛА. Сучасні проблеми смертності населення України від хвороб органів травлення. Україна. Здоров'я нації. 2015;1:14–18 (Chepelevska L, Dzyuba O, Karamzina L. Current problems of mortality of the population of Ukraine from diseases of the digestive system. Ukraine. The Nation's Health. 2015;1:14-18) (Ukrainian).
16. Чепелевська ЛА, Крапівіна АА. Особливості смертності населення України від окремих хвороб органів травлення. Україна. Здоров'я нації. 2013;1:54–58 (Chepelevska L, Krapivina A. Features of mortality of the population of Ukraine from certain diseases of the digestive system. Ukraine. The Nation's Health. 2013;1:54-58) (Ukrainian).
17. Limas CJ, Guiha NH, Lekagul O et al. Impaired left ventricular function in alcoholic cirrhosis with ascites. Ineffectiveness of ouabain. Circulation. 1974;49(4):754-760. https://doi.org/10.1161/01.CIR.49.4.755
18. Liu H, Lee SS. What happens to cirrhotic cardiomyopathy after liver transplantation? Hepatology. 2005;42:1203-1205. https://doi.org/10.1002/hep.20911
19. Ma Z. Management of cirrhotic cardiomyopathy. Medical Management of Liver Disease. New-York: Marcel Dekker;1999:583-589.
20. Mikulic E, Munoz C, Puntoni LE et al. Hemodynamic effects of dobutamine in patients with alcoholic cirrhosis. Clin Pharmacol Ther. 1983;34(1):56-59. https://doi.org/10.1038/clpt.1983.129
21. Micano C, Garcia-Tsao G. Portal Hypertension. Gastroenterol Clin North Amer. 2010;39(3):681-695. https://doi.org/10.1016/j.gtc.2010.08.015
22. Møller S, Bendtsen F, Henriksen JH. Effect of volume expansion on systemic hemodynamics and central and arterial blood hemodynamics and central and arterial blood volume in cirrhosis. Gastroenterology. 1995;109:1917-1925. https://doi.org/10.1016/0016-5085(95)90759-9
23. Ruiz-del-Árbol L, Serradilla R. Cirrhotic cardiomyopathy. World J Gastroenterol. 2015;21(41):11502-11521. https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i41.11502
24. Torregrosa M, Aguadé S, Dos L, Segura R, Gónzalez A, Evangelista A et al. Cardiac alterations in cirrhosis: reversibility after liver transplantation. J Hepatol. 2005;42(1):68-74. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2004.09.008
25. Tripathi D, Hayes PC. Beta-blockers in portal hypertension: new developments and controversies. Liver Int. 2014;34(5):655-667. https://doi.org/10.1111/liv.12360
26. Unger T, Li J. The role of the renin-angiotensin-aldosterone system in heart failure. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 2004;5(1 Suppl):7-10. https://doi.org/10.3317/jraas.2004.024

Стаття надійшла до редакції журналу 08.02.2019 р.

Обґрунтування принципів та ефективність удосконаленого комплексного диференційованого лікування синтропічних уражень органів системи кровообігу у хворих на цироз печінки

М. Л. Фармага, М. О. Абрагамович, А. С. Свінціцький, О. О. Абрагамович

Вступ. Цироз печінки – одна з найважливіших і найскладніших проблем сучасної гепатології. Актуальним є і вивчення коморбідних синтропічних уражень у хворих на цироз печінки, серед яких ураження системи кровообігу – синтропічні цирозна кардіоміопатія і стійка артеріальна гіпотонія – трапляються дуже часто, вважаються ключовими у виникненні поліорганної недостатності й виступають чинниками ризику смерті. Специфічних рекомендацій щодо лікування синтропічних кардіоваскулярних уражень у хворих на цироз печінки не розроблено, тому їх лікувальний комплекс потрібно оптимізувати.

Мета. Обґрунтувати принципи та з'ясувати ефективність удосконаленого комплексного диференційованого лікування синтропічних уражень органів системи кровообігу у хворих на цироз печінки.

Матеріали й методи. У рандомізований спосіб із попередньою стратифікацією за наявністю цирозу печінки у дослідження залучено 603 хворих (164 / 439 – жінки / чоловіки, вік 18–83 роки), які лікувалися в

2010–2015 рр. у Львівському обласному гепатологічному центрі. З-поміж них виокремлено 490 (81,3 %) хворих на цироз печінки з позапечінковими ураженнями системи кровообігу, яких стратифіковано на три підґрупи: за наявністю лише синтропічної цирозної кардіоміопатії (103 особи), лише синтропічної артеріальної гіпотонії (89 осіб) та інші (306 осіб). Для порівняння ефективності лікування хворих із цирозною кардіоміопатією та артеріальною гіпотонією поділили рандомізованим способом на дві ґрупи: дослідну, що отримувала лікування за модифікованою нами методикою, та контрольну, хворі якої лікувалися за стандартною методикою. Оцінка ефективності лікування передбачала «суб'єктивну» оцінку (опитувальник якості життя – MOS 36-Item Short-Form Healh Survey) та «об'єктивну» (дослідна оцінка клінічно-лабораторно-інструментальних показників хворих).

Фактичний матеріал опрацьовано на персональному комп'ютері в проґрамах EViews (Quantitative Micro Software) та Excel (Microsoft) із використанням описової статистики, дисперсійного аналізу ANOVA, z-критерію для порівняння двох часток.

Результати. Підсумувавши власний клінічний дослід та інформацію з новітніх літературних джерел, ми модифікували загальноприйняту схему лікування хворих на цироз печінки зі синтропічними ураженнями системи кровообігу. Хворим на цироз печінки зі синтропічною вторинною цирозною кардіоміопатією доцільно додавати до лікувального комплексу карведилол – β-адреноблокатор із α-блокувальними властивостями (за наявності інших станів, що вимагають призначення β-адреноблокаторів, у максимально переносимому дозуванні, а якщо таких немає, – по 1 таблетці (3,125 мґ) зранку і ввечері під час їди), кардіо- і гепатопротектор тіотріазолін: хворим на цироз печінки з кардіоміопатією I ступеня тяжкості по 1 таблетці (100,0 мґ) тричі на день, хворим на цироз печінки з кардіоміопатією II і III ступенів тяжкості внутрішньом'язово по 2,0 мл 2,5% розчину (по 50,0 мґ) тричі на день упродовж п'яти днів, далі по 1 таблетці (100,0 мґ) тричі на день.

Результати «суб'єктивної» і «об'єктивної» оцінки ефектів комплексного лікування хворих на цироз печінки зі синтропічною цирозною кардіоміопатією свідчать, що застосування запропонованого нами модифікованого комплексу лікування дає змогу поліпшити якість життя хворих на 44,95 % й підвищити ефективність лікування.

Хворим на цироз печінки та синтропічну артеріальну гіпотензію I і II ступенів тяжкості слід додавати до стандартного лікувального комплексу івабрадин по 1 таблетці (5,0 мґ) зранку після їди, хворим на цироз печінки та артеріальну гіпотензію III ступеня тяжкості – розчин альбуміну внутрішньовенно з розрахунку 1,5 ґ/кґ щонайменше впродовж 10 днів. Також усім пацієнтам доцільно призначити α-ліпоєву кислоту по 1 капсулі (600,0 мґ) зранку після їди, а за наявності асциту і набрякового синдрому – спіронолактон у дозуванні, передбаченому тяжкістю ускладнення, з переходом на підтримувальну дозу – 1 таблетка (50,0 мґ) зранку після їди.

Отримані нами результати свідчать про достовірно вищу ефективність модифікованого лікувального комплексу для курації хворих зі синтропічною артеріальною гіпотензією, на що вказують оцінка анкет якості життя, загальний бал яких зріс на 40,39 %, та комплексна оцінка результатів лікування лікарями-дослідниками.

Висновок. Удосконалені нами лікувальні комплекси для курації хворих на цироз печінки зі синтропічними цирозною кардіоміопатією і стійкою артеріальною гіпотензією, які враховують особливості їх патоґенезу та клінічного перебігу, дають змогу достовірно поліпшити якість життя хворих і підвищити ефективність їх лікування.

Ключові слова: цироз печінки, цирозна кардіоміопатія, стійка артеріальна гіпотонія, лікування, якість життя.

Substantiation of Principles and Effectiveness of Advanced Complex Differentiated Treatment of Circulatory System Organs Affections in Patients with Liver Cirrhosis

M. Farmaha, M. Abrahamovych, A. Svintsitskyi, O. Abrahamovych

Introduction. Liver cirrhosis is one of the most important and complex problems of modern hepatology. Comorbid syntrophic affections of liver cirrhosis are also relevant, including circulatory system affection - syntropic cirrhotic cardiomyopathy and persistent arterial hypotension, which are widespread and considered to be the key in the

multiorgan failure occurrence and main factors that cause death. For now, specific recommendations for the treatment of syntropic cardiovascular affections in patients with liver cirrhosis have not been developed, so the treatment complex needs to be optimized.

The aim of the study. To substantiate the principles and to find out the effectiveness of the syntropic affections advanced complex differentiated treatment of the circulatory system in patients with liver cirrhosis.

Materials and methods. In a randomized way and with the preliminary stratification for the presence of liver cirrhosis 603 patients (164/439 - women/men, age 18-83) who were treated within the period of 2010-2015 at the Lviv Regional Hepatology Center were involved in the research. Among them, 490 (81.3 %) patients with liver cirrhotic extrahepatic affections of the circulatory system were singled out and were stratified into three subgroups: only with syntropic cirrhotic cardiomyopathy (103 patients), only with syntropic arterial hypotension (89 patients) and other (306 patients). To compare the treatment effectiveness of patients with cirrhotic cardiomyopathy and arterial hypotension, they were divided in a randomized way into two groups: experimental, treated with the help of our modified method, and control one, treated with the standard method. The evaluation of treatment effectiveness included a "subjective" evaluation (quality of life survey - MOS 36-Item Short-Form Health Survey) and an «objective» (assessment by the patients clinical, laboratory and instrumental indicators).

The factual material was processed on a personal computer with the help of EViews (Quantitative Micro Software) and Excel (Microsoft) software programs, using descriptive statistics, ANOVA analysis of variance, z-criteria for two-particles comparisons.

Results. Summarizing our own clinical experience and information from the latest literature sources, we modified the conventional treatment complex for patients with liver cirrhosis with syntropic affections of the circulatory system in the following way. One should add to the treatment of patients with liver cirrhosis and syntropic secondary cirrhotic cardiomyopathy the complex β-adrenoblocker with α-blocking properties of carvedilol (in case there are other conditions, requiring the appointment of β-adrenoblockers, in the maximum tolerated dosage, and in case of their non-tolerance - 1 tablet (3.125 mg) in the morning and evening during the meal), cardio and hepatoprotection thiotriazoline: in patients with liver cirrhosis and cardiomyopathy with I degree of severity - 1 tablet (100.0 mg) three times a day, patients with liver cirrhosis and cardiomyopathy with II and III degrees of severity - intramuscular injection of 2.0 ml of 2.5 % solution (50.0 mg) three times a day for five days, then 1 tablet (100.0 mg) three times a day.

The results of our "subjective" and "objective" evaluations of the complex treatment effects on patients with liver cirrhosis with syntropic cirrhotic cardiomyopathy prove that the use of our proposed modified treatment complex can improve the quality of patients' life in 44.95 % and enhance the effectiveness of treatment.

One should add to the standard therapeutic complex for patients with liver cirrhosis and syntropic arterial hypotension with I and II degrees of severity 1 tablet (5.0 mg) of ivabradine in the morning after having the meal, patients with liver cirrhosis and syntropic arterial hypotension with III degree severity - intravenous albumin liquid per 1.5 g/kg for at least 10 days. Also, alpha-lipoic acid 1 capsule (600.0 mg) in the morning after having a meal, and in case there are ascites and edema syndrome - spironolactone in a dose which is predicted by the severity of the complication, followed by a maintenance dose of 1 tablet (50.0 mg) in the morning after having a meal should be prescribed to all patients.

The obtained results indicate significantly high efficiency of proposed modified treatment complex for following-up the patient with syntropic arterial hypotension, which is also proved by the life quality evaluation survey, the overall score of which increased by 40.39 %, and by the doctors-researchers' complex evaluation of the treatment results.

Conclusions. Improved medical complexes for the following-up patients with liver cirrhosis with syntropic cirrhotic cardiomyopathy and persistent arterial hypotension, taking into account the features of their pathogenesis and clinical progression, allow to improve significantly the patients' life quality and boost the effectiveness of their treatment.

Keywords: liver cirrhosis, cirrhotic cardiomyopathy, arterial hypotension, treatment, life quality.

УДК 616.36–004:616.8–008.615]:616.15–07–079.44–018.74

М. О. Абрагамович, О. О. Абрагамович, О. П. Фаюра, С. Я. Толопко, М. Р. Ферко
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Уміст деяких ендотелійзалежних вазоактивних субстанцій у крові хворих залежно від тяжкості цирозу печінки та стану редокс-системи орґанізму

Вступ. Цироз печінки (ЦП) розглядають як хронічну дифузну хворобу печінки, тяжкість якої наростає, що виявляється структурною перебудовою її паренхіми у вигляді вузликової трансформації і фіброзу внаслідок некрозу гепатоцитів, появою шунтів між портальною і центральними венами в обхід гепатоцитів із виникненням портальної гіпертензії (ПГ) та печінкової недостатності [7, 10, 37, 41]. Однією із основних первинних патоґенетичних ланок виникнення ЦП є оксидативний стрес. За фізіолоґічно нормальних умов у орґанізмі існує баланс між вмістом вільних радикалів і активністю системи антиоксидантного захисту, адже клітини забезпечені ефективними системами контролю за вмістом внутрішньоклітинних активних форм кисню (АФК). Проте в разі порушення редокс-гомеостазу, що виникає у хворих на ЦП, надмір АФК утворюється у клітинах К. В. фон Купфера, зірчастих клітинах печінки, ендотеліоцитах, а також у мітохондріях, мікросомах і пероксисомах гепатоцитів. Оскільки ендотеліоцити є одними з найбільш чутливих до АФК клітинами [14, 18, 23, 26, 43], далі настає ендотеліальна дисфункція з порушенням обміну вазоактивних гуморально-метаболічних речовин у сироватці крові хворих і, як наслідок, виникають позапечінкові коморбідні синтропічні ураження, що стають причиною інвалідизації і смерті осіб часто ще у працездатному віці [1, 3, 4, 9].

Мета дослідження. Визначити вміст деяких ендотелійзалежних вазоактивних субстанцій у крові хворих залежно від тяжкості цирозу печінки та стану редокс-системи орґанізму.

Матеріали й методи дослідження. Отримавши письмову згоду на проведення обстеження відповідно до принципів Гельсінкської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину та відповідних законів України до дослідження за рандомізованим принципом із попередньою стратифікацією за наявністю ЦП залучено 81 хворого (26 жінок (32,1 %), 55 чоловіків (67,9 %)), віком від 27 до 73 років (середній вік – 46,9 ± 10,8 років) (дослідна ґрупа – ДҐ), які перебували на стаціонарному обстеженні та лікуванні у Львівському обласному гепатологічному центрі, створеному на базі кафедри внутрішньої медицини № 1 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького та ґастроентерологічного відділу Львівської обласної клінічної лікарні. Обстежено також 20 практично здорових осіб (8 жінок (40,0 %), 12 чоловіків (60,0 %)) віком від 19 до 70 років (середній вік – 41,8 ± 4,2 року), із яких сформовано контрольну ґрупу (КҐ).

Патолоґічний процес у печінці хворих на ЦП був різного ґенезу. Більшість обстежених (56 пацієнтів – 69,1 %) хворіли на ЦП алкогольного ґенезу, вірус гепатиту С був етіолоґічним чинником у 5 пацієнтів (6,2 %). У 23,5 % випадків діаґностовано ураження печінки змішаного ґенезу поєднані (наприклад, етанол і вірус гепатиту С – в 11 осіб (13,6 %)). Не вдалося з'ясувати причину ЦП у однієї особи (1,2 %).

Усім пацієнтам проводили комплексне клінічно-лабораторне та інструментальне обстеження всіх орґанів і систем відповідно до вимог сучасної медицини (накази МОЗ України № 593 від 12.12.2004 р., № 271 від 13.06.2005 р., № 433 від 03.07.2006 р., № 436 від 03.07.2006 р., № 128 від 19.03.2007 р., № 647 від 30.06.2010 р., № 280 від 11.05.2011 р.).

 © Абрагамович М. О., Абрагамович О. О., Фаюра О. П. та ін., 2019

За результатами проведених обстежень усіх пацієнтів ДҐ поділено на три ґрупи відповідно до класу тяжкості ЦП за критеріями Ч. Г. Чайлд – Р. Н. П'ю: до першої (клас А) увійшло 19, до другої (клас В) – 29, до третьої (клас С) – 27 осіб.

Для дослідження концентрації деяких ендотелійзалежних вазоактивних субстанцій плазми крові у хворих на ЦП визначали вміст ендотеліну-1 (Е-1), як потужного вазоконстриктора [15], за допомогою тестового набору імуноферментного аналізу (ІФА) (виробництва США). Як відомо, оксид азоту (NO) потужний вазодилятатор і антаґоніст Е-1. Проте NO є нестійкою сполукою зі швидким періодом піврозпаду, а механізм його дії полягає у розширенні судин за допомогою стимуляції ґуанілатциклази з утворенням циклічного ґуанозин-монофосфату (цҐМФ) у гладеньких м'язах судин [15, 35].

Уміст цҐМФ, як вазодилятатора, визначали за допомогою тестового набору Assay Designs Correlate – EIA cyclic GMP (виробництва США). З метою дослідження ренін-альдостеронової системи у хворих на ЦП визначали вміст показників реніну й альдостерону – тестовим набором ІФА (Bio Tek Instruments, США) за стандартизованою методикою, оскільки секреція реніну є однією з найважливіших компенсаторних реакцій за умов гіповолемії. Секреція реніну збільшується унаслідок як гіповолемії, так і гіпонатріємії, що має в такому випадку причинно-наслідковий зв'язок зі збільшенням синтезу анґіотензину, який є потужним вазоконстриктором і стимулює секрецію альдостерону. Проте анґіотензин – нестійка сполука зі швидким періодом піврозпаду, тому у хворих на ЦП рекомендується оцінювати вміст альдостерону. Збільшення вмісту альдостерону призводить до посилення реабсорбції натрію і води в нирках, що своєю чергою супроводжується зменшенням внутрішньосудинного об'єму (що стимулює синтез натрійуретичного пептиду (НУП)), опосередковано через В2-рецептори, який також визначено тестовим набором ІФА (Bio Tek Instruments, США) за стандартизованою методикою.

Для визначення вмісту продуктів тіобарбітурової кислоти (ТБК), серед яких найпоширенішим є малоновий діальдегід (МДА), що утворюється під час ферментативного пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ), здебільшого арахідинових і лінолевих кислот [28], під дією АФК, застосовували методику, яка ґрунтується на активації ПОЛ іонами двовалентного заліза (Fe^{2+}) до кількості, що реєструється спектрофотометрично. За високої температури в кислому середовищі МДА реаґує з 2-ТБК, утворюючи забарвлений триметиновий комплекс, що володіє максимумом поглинання за 532 нм [8].

Для визначення вмісту каталази (КАТ), яка перетворює пероксид водню (H_2O_2) на воду та молекулярний кисень і є однією з найважливіших «захисних» речовин орґанізму від оксидативного стресу, застосовували методику, яка базується на здатності H_2O_2 утворювати стійкий забарвлений комплекс із солями молібдену. Інтенсивність забарвлення пероксидних сполук молібдену залежить від кількості H_2O_2 в розчині. КАТ, розкладаючи H_2O_2, зменшує інтенсивність забарвлення у пробі [6].

Фактичний матеріал опрацьовано на персональному комп'ютері в проґрамах Excel 2010, Statistica 6.0, RStudio v. 1.1.442 та R Commander v.2.4-4 із використанням описової статистики. Усі показники перевірено на нормальність розподілу. Для порівняння вибірок із нормальним (гаусівським) розподілом використовували t-критерій Стьюдента (Вільяма Сілі Госсета), трьох і більше ґруп – ANOVA (з пост-хок Дж. Тьюкі). Для порівняння вибірок із ненормальним (негаусівським) розподілом застосовували критерій Х. Б. Манна – Д. Р. Вітні, трьох і більше ґруп – В. Краскела – В. А. Волліса (з пост-хок О. Дж. Дана). Для виявлення та оцінювання взаємозв'язків між кількісними показниками проводили кореляційний аналіз методом параметричної кореляції із визначенням лінійного коефіцієнта кореляції К. Пірсона (r-Pearson) за нормального розподілу та коефіцієнта кореляції Ч. Спірмена (r-Spearman) за ненормального розподілу. Отримані результати за нормального розподілу представили у вигляді M ± σ, n – кількість обстежених пацієнтів у ґрупі, за ненормального розподілу – Me [25,0 %; 75,0 %]. Статистично достовірною вважали різницю, якщо $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. З'ясовано, що вміст МДА достовірно ($p < 0,001$) збільшувався, а вміст фермента КАТ у хворих на ЦП достовірно ($p < 0,001$) зменшувався зі зростанням тяжкості ЦП за критеріями Ч. Г. Чайлд – Р. Н. П'ю, що свідчить про посилення дії АФК з утворенням таких токсичних речовин як МДА та зменшення вмісту антиоксиданта у крові (табл. 1).

Таблиця 1

Уміст малонового діальдегіду та каталази у крові хворих на цироз печінки залежно від його класу тяжкості за критеріями Ч. Г. Чайлд – Р. Н. П'ю

Показник, од. вим.	Референтні значення (РЗ); *n* = 20 Me (25%; 75%)	Хворі на ЦП; *n* = 75 Me (25%; 75%)	Класи тяжкості ЦП за критеріями Ч. Г. Чайлд – Р. Н. П'ю			Достовірність, *p*			
			А; *n* = 19, Me (25%; 75%)	В; *n* = 29, Me (25%; 75%)	С; *n* = 27, Me (25%; 75%)	AvsB	BvsC	AvsC	РЗvsДҐ
МДА, мкмоль/л	2,43 ±0,39	8,56 ±3,70	5,22 ±1,94	8,37 ±2,59	11,12 ±3,77	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$
КАТ, Од/мл	25,76 (24,66; 34,6)	14,50 (8,42; 27,70)	26,50 (17,05; 60,82)	20,31 (8,33; 30,47)	9,51 (5,29; 12,08)	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$

Аналіз взаємозв'язку між вмістом МДА і КАТ показав, що зі збільшенням МДА вміст ферменту зменшується (r = -0,40; p < 0,001). І ця тенденція простежується у всіх класах тяжкості ЦП за критеріями Ч. Г. Чайлд – Р. Н. П'ю.

Позаяк ендотеліоцити – одні з найбільш чутливих до активних форм кисню клітини [14, 18, 23, 26, 43], згодом це призводить до виникнення ендотеліальної дисфункції з порушенням обміну вазоактивних гуморально-метаболічних речовин у сироватці крові хворих на ЦП та виникненням коморбідних уражень.

Одну з основних ролей у виникненні ендотеліальної дисфункції у хворих на ЦП відіграє надмірна продукція NO – потужного вазодилятатора за рахунок зменшення продукції ендотеліальної NO-синтази і біодоступності NO у кровоносному руслі печінки [19, 20, 38]. Загалом уміст ендотеліальної NO-синтази не відрізняється у нормальній і цирозній печінці [17, 40]. Однак у хворих на ЦП її ферментативна активність знижена [19, 20, 38], що здебільшого зумовлено двома механізмами – утворенням асиметричного диметиларґініну та кавеоліну-1 [40], нормальний метаболізм яких порушують АФК.

За результатами дослідження, між умістом цҐМФ та наростанням тяжкості ЦП виявлено прямий кореляційний зв'язок середньої сили (r = 0,3; p < 0,01) (рис. 1).

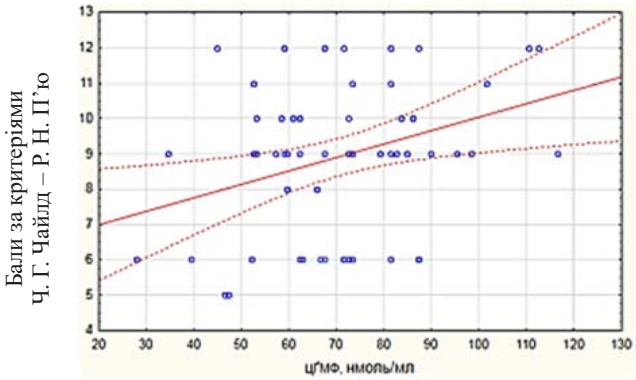


Рис. 1. Кореляційний зв'язок між вмістом цҐМФ і класами тяжкості ЦП за критеріями Ч. Г. Чайлд – Р. Н. П'ю.

Із декомпенсуванням ЦП вміст цҐМФ достовірно (p < 0,01) зростає, що свідчить про збільшення кількості потужного вазодилятатора NO у цієї катеґорії хворих із наростанням його тяжкості.

Відповідно до результатів дослідження, вміст цҐМФ у хворих на ЦП становив 70,64 ± 18,36 нмоль/мл, що достовірно (p < 0,001) вище за РЗ (27,2 ± 9,64 нмоль/мл) (табл. 2).

Таблиця 2

Уміст деяких ендотелійзалежних вазоактивних субстанцій у крові хворих на цироз печінки залежно від класу тяжкості цирозу печінки за критеріями Ч. Г. Чайлд – Р. Н. П'ю

Показник, од. вим.	РЗ; n = 20 M ± σ	Хворі на ЦП; n = 58 M ± σ	Класи тяжкості ЦП за критеріями Ч. Г. Чайлд – Р. Н. П'ю			Достовірність, p			
			A; n = 15, M ± σ	B; n = 22, M ± σ	C; n = 21, M ± σ	pAB	pBC	pAC	pДҐ-РЗ
цҐМФ, нмоль/мл (n = 58)	27,20 ± 9,64	70,64 ± 18,36	61,46 ± 16,11	72,89 ± 14,05	74,59 ± 18,31	p < 0,05	p < 0,05	p < 0,05	p < 0,05
Е-1, пг/мл (n = 61)	2,63 [1,98; 3,28]	0.20 [0,07; 14,80]	0.09 [0,06; 0,25]	0.20 [0,07; 4.39]	0.70 [0,09; 25,00]	p < 0,05	p < 0,05	p < 0,05	p < 0,05
Ренін, нг/мл (n = 80)	21,35 [2,80; 39,90]	94,79 [34,23; 227,90]	23,86 [11,92; 48,94]	97,74 [44,35; 197,20]	178,99 [90,8; 539,57]	p < 0,05	p = 0,057	p < 0,05	p < 0,001
Альдостерон, нг/мл (n = 80)	29,01 [13,01; 45,0]	265,74 [156,04; 643,77]	120,99 [71,18; 178,75]	223,23 [170,72; 442,79]	636,59 [331,59; 850,54]	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001
НУП, пг/мл (n = 80)	109,0 [93,0; 125,0]	416,91 [169,62; 854,58]	118,15 [72,58; 315,79]	394,91 [208,51; 553,29]	874,51 [459,37; 1557,50]	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001

Аналіз отриманих результатів показав, що вміст цҐМФ у хворих на ЦП достовірно (p ANOVA < 0,05) збільшується з декомпенсуванням хвороби, що підтверджено попарним порівнянням значень у хворих різних класів із використанням тесту (пост-хоку) Дж. Тьюкі: у осіб класу тяжкості C – 74,59 ± 18,31 нмоль/мл, що більше, ніж у осіб класу B (72,89 ± 14,05 нмоль/мл; p < 0,05) і достовірно більше, ніж у осіб класу A (61,46 ± 16,11 нмоль/мл; p < 0,05), зі значимою різницею між ними (p < 0,05) (рис. 2), та свідчить про посилення ендотеліальної дисфункції.

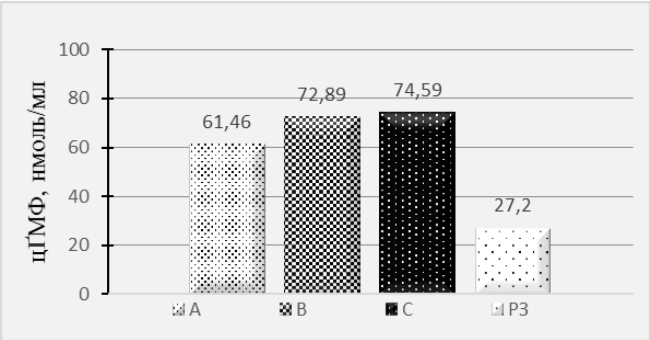


Рис. 2. Уміст цҐМФ у крові хворих на ЦП залежно від класу тяжкості за критеріями Ч. Г. Чайлд – Р. Н. П'ю порівняно з РЗ.

Такий же ефект на судини чинять інші речовини, такі як Е-1, ренін, альдостерон, НУП [22, 49]. Е-1 вважають потужним вазоконстриктором, що синтезується ендотеліальними клітинами, посилена стимуляція за допомогою АФК яких відбувається у хворих на ЦП [31], та локальним паракринним і автокринним реґулятором судинного тонусу. Він взаємодіє з вазоактивними медіаторами, у тому числі з NO через 2G-білки, поєднані з мембраною (E_A та E_B-рецептори). Локальне виділення Е-1 у відповідь на різні стимули здебільшого аблюмінальне і тропне до E_A-рецепторів на гладеньком'язових клітинах судин, зумовлюючи їх скорочення і вазоконстрикцію [2]. Менша частина локального пептиду виділяється у просвіт судин (люмінально), зумовлюючи автокринний вазодилятаційний ефект через посилення активності NO-синтази, а отже, і продукції NO, внаслідок дії на E_B-рецептори [22, 49]. Е-1 стимулює також синтез гладеньком'язового β-актину, що є однією з ланок реґулювання анґіоґенезу, та сприяє виникненню функціональної ПГ, яка визначається тонусом периферійних судин, реґуляцією (за допомогою вазоактивних субстанцій) кровоплину в печінці, реолоґічними властивостями крові в судинах портальної системи.

За результатами дослідження, між вмістом Е-1 і наростанням тяжкості ЦП існує прямий кореляційний зв'язок середньої сили ($r = 0,3$; $p < 0,01$) (рис. 3).

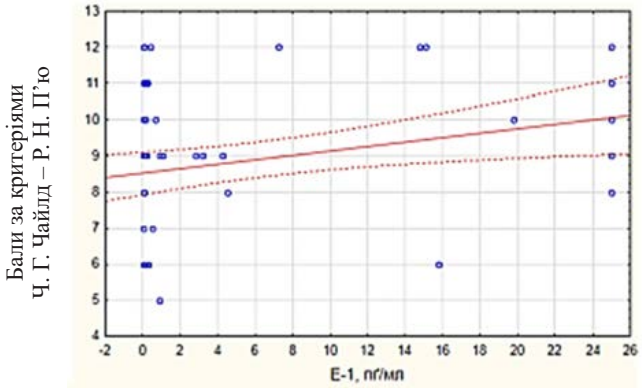


Рис. 3. Кореляційний зв'язок між вмістом Е-1 і класами тяжкості ЦП за критеріями Ч. Г. Чайлд – Р. Н. П'ю.

У хворих на ЦП виявлено достовірно більший вміст Е-1 (0,20 (0,07; 14,80) пг/мл) порівняно з нормальними показниками – 2,63 (1,98; 3,28) пг/мл ($p < 0,05$). Аналіз із застосуванням перцентильних значень (табл. 2) вказує на те, що вміст Е-1 у хворих на ЦП достовірно ($p < 0,05$) збільшувався з його декомпенсацією (за результатами одностороннього дисперсійного аналізу з оцінкою критерію В. Краскела – В. А. Волліса) з подальшим проведенням попарного тесту О. Дж. Дана: у хворих на ЦП класу А вміст Е-1 становив 0,09 (0,06; 0,25) пг/мл, що достовірно менше, ніж у хворих класу В (0,20 (0,07; 4,39) пг/мл; $p < 0,05$) і класу С (0,70 (0,09; 25,00) пг/мл; $p < 0,05$), із достовірною різницею між останніми значеннями ($p < 0,05$) (рис. 4).

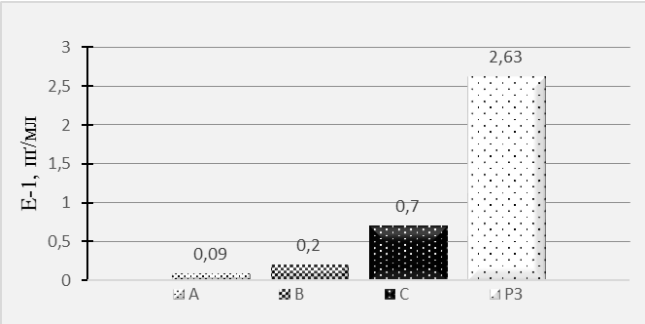


Рис. 4. Уміст Е-1 у крові хворих на ЦП залежно від класу тяжкості за критеріями Ч. Г. Чайлд – Р. Н. П'ю порівняно з РЗ.

Відомо, що у хворих на ЦП спостерігається гіперактивність ренін-альдостеронової системи з утворенням надмірної кількості реніну [42, 50], що зумовлено виникненням гіпоперфузії нирок унаслідок неадекватної периферійної вазодилятації, а отже, і гіпотонії, гіпоперфузії нирок, підвищеної активності симпатичної нервової системи, що призводить до виникнення ендотеліальної дисфункції, ремоделювання і запального процесу в судинах [33, 48]. Збільшення вмісту утвореного під впливом надміру реніну анґіотензину II (АТ II) зумовлює дисфункцію ендотелію, вазоконстрикцію, затримку води натрієм, підвищений артеріальний тиск, ґенерацію АФК, медіаторів запалення і профібротичних цитокінів у хворих на ЦП [16, 25, 32].

Утворений під дією АТ II надмір альдостерону у хворих на ЦП стимулює також утворення АФК [13] і має плейотропну дію, яка може бути опосередкована частково автокринними, а також паракринними ефектами від його локального синтезу. Наприклад, у ендотеліальних і судинних гладеньком'язових клітинах серця і кровоносних судин виявлено альдостерон-синтазну месенджерну рибонуклеїнову кислоту [12, 36]. Плейотропний вплив альдостерону забезпечує активацію запального каскаду і зменшення синтезу NO в серці [11, 34, 46], натрійзалежну гіпертрофію і гіперплазію дистальних і збиральних канальців клітин [29, 39], збільшення продукції прозапальних цитокінів і зниження експресії інсулін-сенсибілізувальних чинників адипоцитами і преадипоцитами [27], що потенційно посилює інсулінорезистентність [24, 30, 47].

Вивчення стану ренін-альдостеронової системи показало, що між умістом реніну й альдостерону та наростанням тяжкості ЦП виявлено прямий кореляційний зв'язок середньої сили ($r = 0,4$; $p < 0,001$) і високий прямий кореляційний зв'язок ($r = 0,5$; $p < 0,001$) відповідно (рис. 5, 6).

Виявлене достовірне ($p < 0,001$) зростання вмісту реніну й альдостерону у хворих на ЦП з його декомпенсуванням за відсутності їх вазоконстрикторних впливів через втрату до них чутливості рецепторів судин є важливим маркером судинної дисфункції.

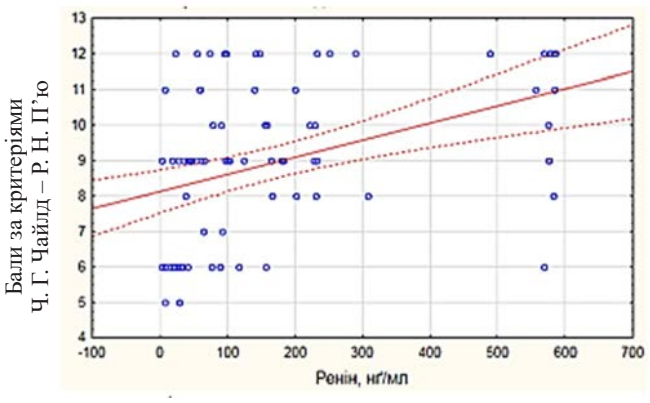


Рис. 5. Кореляційний зв'язок між умістом реніну і класами тяжкості ЦП за критеріями Ч. Г. Чайлд – Р. Н. П'ю.

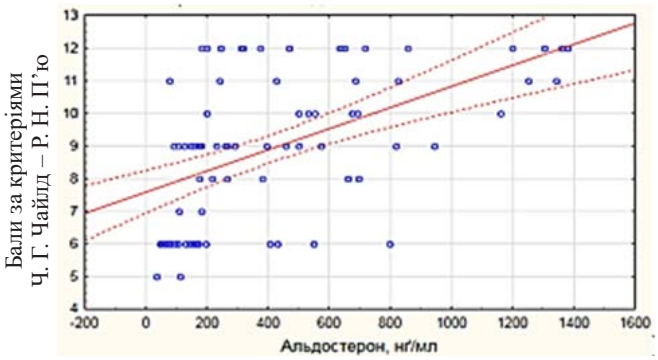


Рис. 6. Кореляційний зв'язок між умістом альдостерону і класами тяжкості ЦП за критеріями Ч. Г. Чайлд – Р. Н. П'ю.

Проаналізувавши отримані результати з використанням перцентильних значень, можна констатувати, що вміст реніну у хворих на ЦП (94,79 (34,23; 227,90) нг/мл) достовірно ($p < 0,001$) більший, ніж РЗ (21,35 (2,80; 39,90) нг/мл) (табл. 2). У хворих на ЦП класу С, за критеріями Ч. Г. Чайлд – Р. Н. П'ю, вміст реніну становив 178,99 (90,8; 539,57) нг/мл, що, відповідно до перцентильного розподілу, менше у осіб класу В (97,74 (44,35; 197,20) нг/мл) і класу А (23,86 (11,92; 48,94) нг/мл), із підтвердженою статистично достовірністю між показниками під час попарного порівняння у ґрупах А і В ($p < 0,05$), А і С ($p < 0,05$) і тенденцією до достовірності між показниками у ґрупах В і С ($p = 0,057$) (табл. 2, рис. 7).

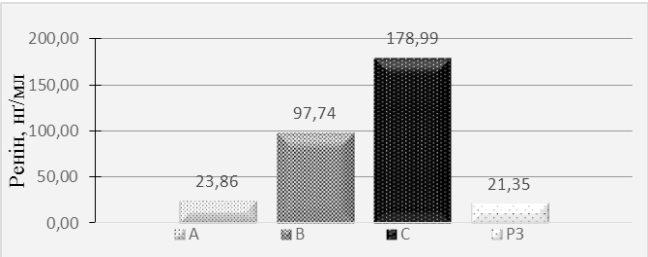


Рис. 7. Уміст реніну у крові хворих на ЦП залежно від класу тяжкості за критеріями Ч. Г. Чайлд – Р. Н. П'ю порівняно з РЗ.

Вивчення стану ренін-альдостеронової системи з використанням перцентильного аналізу також показало, що вміст альдостерону значно більший (265,74 (156,04; 643,77) нг/мл) ніж нормальні показники (29,01 (13,0; 45,0); $p < 0,001$) (табл. 2). Уміст альдостерону у хворих на ЦП класу С становив 636,59 (331,59; 850,54) нг/мл, відповідно до перцентильного розподілу, що, із проведенням попарного порівняння, достовірно більше, ніж у хворих на ЦП класу А (120,99 (71,18; 178,75); $p < 0,001$) і В (223,23 (170,72; 442,79); $p < 0,001$), із достовірною різницею між двома останніми показниками ($p < 0,001$) (табл. 2, рис. 8), і свідчить про розширення периферійних судин і депонування великої кількості крові в органах черевної порожнини, а отже, зниження ефективного об'єму циркулюючої крові.

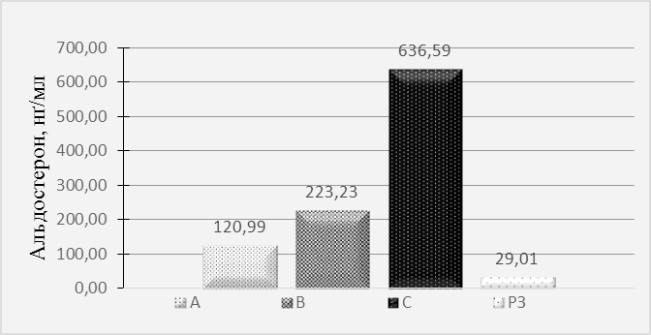


Рис. 8. Уміст альдостерону у крові хворих на ЦП залежно від класу тяжкості за критеріями Ч. Г. Чайлд – Р. Н. П'ю порівняно з РЗ.

Відомо, що вплив утвореного цҐМФ частково урівноважується НУП В-типу, хоча й він володіє незначними вазодилятативними властивостями [21]. НУП є гормоном, який секретується кардіоміоцитами шлуночків серця у відповідь на розтягування, зумовлене збільшенням об'єму крові у шлуночках. Серед його впливів – ослаблення секреції альдостерону в корі надниркових залоз, збільшення вмісту внутрішньоклітинного цҐМФ, який індукує фосфорилювання гормоночутливої ліпази і периліпіну А через активацію цҐМФ-залежної протеїнкінази-І, реабсорбції натрію в дистальних звивистих канальцях і кортикальних збірних трубочках нефрона за допомогою цҐМФ-залежного фосфорилювання епітеліальних натрієвих каналів [45], підвищення тиску в капілярах шлуночків, а отже, і швидкості клубочкової фільтрації, інгібування утворення реніну шляхом інгібування активності ренін-альдостеронової системи, розслаблення гладеньких м'язів артеріол. Доведено, що оксидативний стрес, який посилюється у хворих на ЦП, як і вміст НУП є достовірними маркерами лівошлуночкової дисфункції [44]. Фактично НУП – незалежний показник високого лівошлуночкового тиску допомагає оцінити лівошлуночкову систолічну дисфункцію і достовірно корелює із класифікацією New York Heart Association [5].

Між умістом НУП і класом тяжкості ЦП виявлено високий прямий кореляційний зв'язок ($r = 0,5$; $p < 0,001$) (рис. 9).

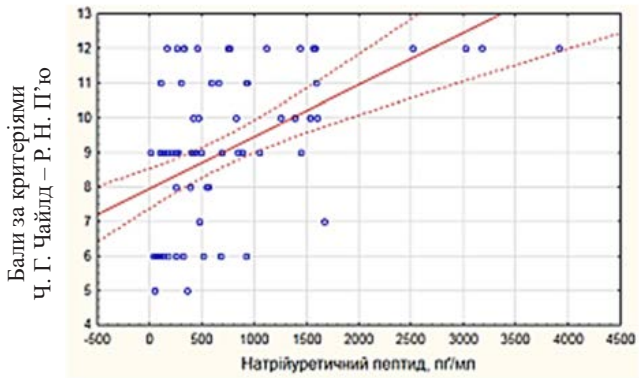


Рис. 9. Кореляційний зв'язок між умістом НУП та класами тяжкості ЦП за критеріями Ч. Г. Чайлд – Р. Н. П'ю.

З'ясовано, що з декомпенсуванням ЦП вміст НУП достовірно ($p < 0{,}001$) зростає. Зокрема, його вміст у хворих на ЦП значно перевищував (416,91 (169,62; 854,58) пг/мл) РЗ (109,0 (93,0; 125,0) пг/мл; $p < 0{,}001$) (табл. 2), наслідком чого є різка вазодилятація судин через його дію на рецептори, що містяться у їх м'язовому шарі.

Посилення ендотеліальної дисфункції у хворих на ЦП зі збільшенням вмісту НУП ($p < 0{,}001$) підтверджене під час попарного порівняння показників класів А, В, С. Його значення у хворих на ЦП класу А становило 118,15 (72,58; 315,79) пг/мл, класу В – 394,91 (208,51; 553,29) пг/мл і класу С – 874,51 (459,37; 1557,50) пг/мл, зі статистичною різницею між показниками у всіх парах ґруп ($p < 0{,}001$) (табл. 2, рис. 10).

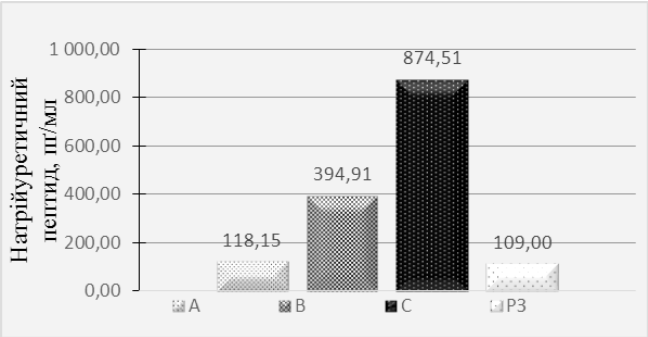


Рис. 10. Уміст НУП у крові хворих на ЦП залежно від класу тяжкості за критеріями Ч. Г. Чайлд – Р. Н. П'ю порівняно з РЗ.

Збільшення вмісту НУП із декомпенсуванням ЦП та подальшою вазодилятацію судин унаслідок безпосередньої дії на їх м'язовий шар, що є альтернативним щодо NO механізмом, супроводжується пригніченням АТ II-опосередкованого виділення Е-1 і перебуває у контрреґулювальній взаємодії з норадреналіном. Відомо, що й збільшення вмісту Е-1 призводить до елевації плазмового пулу цього НУП через активацію його ґуанілатциклазного механізму елімінації.

Отже, у хворих на ЦП з його декомпенсуванням збільшується вміст МДА – токсичної речовини, що утворюється під впливом прооксидантів, тоді як уміст антиоксидантного фермента КАТ зменшується, підтверджуючи порушення редокс-гомеостазу, що призводить до порушення функціонування ендотеліоцитів, як клітин, які є одними з найбільш чутливих до дії АФК. Як наслідок, виникає NO-залежна вазодилятація, посилення утворення Е-1 і активація ренін-альдостеронової системи, ефект якої є незначним, оскільки знижується чутливість рецепторів судин до впливу ендоґенних вазоконстрикторів, збільшення вмісту НУП, який є фізіологічним антаґоністом АТ II, маючи вазодилятаційний вплив унаслідок інгібування секреції реніну та альдостерону, а також безпосередній вплив на гладеньком'язові клітини судинної стінки.

Висновки. Печінка суттєво впливає на стан ендотелію через роль оксидативного стресу в метаболізмах NO, ендотелінів, натрійуретичного пептиду, ренін-альдостеронової системи. У хворих на цироз печінки виявлено збільшення вмісту малонового діальдегіду, як маркера оксидативного стресу, та зменшення вмісту каталази, як маркера антиоксидантного захисту, з наростанням тяжкості хвороби за критеріями Ч. Г. Чайлд – Р. Н. П'ю, що свідчить про суттєві порушення у редокс-гомеостазі й надалі призводить до ендотеліальної дисфункції з порушенням нормального обміну вазоактивних гуморально-метаболічних речовин у сироватці крові хворих, сиґналізуючи про виникнення позапечінкових коморбідних синтропічних уражень, які суттєво ускладнюють перебіг основної хвороби.

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;2:10–16 (Abrahamovych MO, Abrahamovych OO. Classification of liver cirrhosis: retrospective view on a problem and its modern solution taking into account the syntropic co- and polymorbid lesions of the patient. Med Transport Ukr. 2013;2:10-16) (Ukrainian).
2. Абрагамович ОО, Абрагамович МО. Показники ендотеліну-1 плазми крові у пацієнтів з дифузними ураженнями печінки. Практична медицина. 2011;17(4):99–103 (Abrahamovych OO, Abrahamovych MO. Plasma endothelin-1 levels in patients with diffuse liver lesions. Practical Medicine. 2011;17(4);99-103) (Ukrainian).
3. Абрагамович ОО, Фаюра ОП, Абрагамович УО. Коморбідність: сучасний погляд на проблему; класифікація (повідомлення друге). Львівський клінічний вісник. 2016;1(13):31–39 (Abrahamovych OO, Fayura OP, Abrahamovych UO. Comorbidity: a Modern View on the Problem; Classification (second notice). Lviv Clinical Bulletin. 2016;1(13):31-39) (Ukrainian). https://doi.org/10.25040/lkv2016.01.031

4. Абрагамович ОО, Фаюра ОП, Абрагамович УО. Коморбідність: сучасний погляд на проблему; класифікація (повідомлення перше). Львівський клінічний вісник. 2015;4(12):56–64 (Abrahamovych OO, Fayura OP, Abrahamovych UO. Comorbidity: a Modern View on the Problem; Classification (first notice). Lviv Clinical Bulletin. 2015;4(12):56-64) (Ukrainian). https://doi.org/10.25040/lkv2015.04.056
5. Ждан ВМ, Катеренчук ІП, Шумейко ІФ, Вакуленко КЄ, Катеренчук ОІ. Діагностична і прогностична цінність визначення мозкового натрійуретичного пептиду при серцевій недостатності та інших кардіологічних станах: метод. рекоменд. Українська медична стоматологічна академія; 2009 (Zhdan VM, Katerenchuk IP, Shumeiko IF, Vakulenko KE, Katerenchuk OI. Diagnostic and prognostic value of determination of brain natriuretic peptide in case of heart failure and other cardiac conditions: methodical recommendations. Ukrainian Medical Dental Academy; 2009) (Ukrainian).
6. Королюк МА, Иванова ЛИ, Майорова ИГ, Токарев ВЕ. Метод определения активности каталазы. Лабораторное дело. 1983;10:16–18 (Korolyuk MA, Ivanova LI, Mayorova IH, Tokarev VE. A method for determining the catalase activity. Laboratory Business. 1983;10:16-18) (Russian).
7. Парнес ЕЯ. Цирроз печени. Российский медицинский журнал. 1999;1(1):45–51 (Parnes EY. Liver Cirrhosis. Rus Med J. 1999;1(1):45-51) (Russian).
8. Тимирбулатов РР, Селезнев ЕИ. Метод повышения интенсивности свободнорадикального окисления липидосодержащих компонентов крови и его диагностическое значение. Лабораторное дело. 1981;4:209–211 (Timirbulatov RR, Seleznev EI. A method of increasing the intensity of free radical oxidation of lipid-containing blood components and its diagnostic value. Laboratory Business. 1981;4:209-211) (Russian).
9. Abrahamovych O, Abrahamovych M, Tolopko S, Fayura O, Ferko M. Character and Frequency of the Variations of Co- and Polymorbid Syntropic Extrahepatic Lesions and Their Dependence on the Hepatopulmonary Syndrome Severity Degree in Cirrhotic Patients. Georgian Medical News. 2016;11(260):34-41.
10. Abrahamovych OO, Abrahamovych MO, Dovhan YP, Ferko MR, Tolopko SYa, Fayura OP. Ultrasound Doppler-flowmetric signes of portal hypertension in patients with liver cirrhosis, complicated with edematous-ascitic syndrome. Gastroenterologia Polska. 2013;20(4):139-142.
11. Boyer TD. Tolvaptan and hyponatremia in a patient with cirrhosis. Hepatology. 2010;51:699. https://doi.org/10.1002/hep.23522
12. Castells A, Saló J, Planas R et al. Impact of shunt surgery for variceal bleeding in the natural history of ascites in cirrhosis: a retrospective study. Hepatology. 1994;20:584. https://doi.org/10.1002/hep.1840200306
13. Cooper SA, Whaley-Connell A, Habibi J, Wei Y, Lastra G, Manrique C, Stas S et al. Renin-angiotensin-aldosterone system and oxidative stress in cardiovascular insulin resistance. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2007;293(4):2009-2023. https://doi.org/10.1152/ajpheart.00522.2007
14. Federico A, Conti V, Anno GR, Dallio M. A Long-term Treatment with Silybin in Patients with Non-alcoholic Steatohepatitis Stimulates Catalase Activity in Human Endothelial Cells. In Vivo. 2017;31(4):609-618. https://doi.org/10.21873/invivo.11101
15. Ghandhi CR, Stephenson K, Olson MS. Endothelin, a potent peptide agonist in the liver. J Biol Chem. 1990;265(4):17432-17435.
16. Grace JA, Klein S, Herath CB, Granzow M, Schierwagen R, Masing N et al. Activation of the MAS receptor by angiotensin-(1-7) in the renin-angiotensin system mediates mesenteric vasodilatation in cirrhosis. Gastroenterology. 2013;145:874-884. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.06.036
17. Gracia-Sancho J, Russo L, Garcia-Caldero H, Garcia-Pagan JC, Garcia-Cardena G, Bosch J. Endothelial expression of transcription factor Kruppel-like factor 2 and its vasoprotective target genes in the normal and cirrhotic rat liver. Gut. 2011;60(4):517-524. https://doi.org/10.1136/gut.2010.220913
18. Ishikawa T, Seki K. The association between oxidative stress and endothelial dysfunction in early childhood patients with Kawasaki disease. BMC Cardiovasc Disord. 2018;18(1):30. https://doi.org/10.1186/s12872-018-0765-9
19. Iwakiri Y, Groszmann RJ. Vascular endothelial dysfunction in cirrhosis. J Hepatol. 2007;46(5):927-934. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2007.02.006
20. Iwakiri Y. The molecules: mechanisms of arterial vasodilatation observed in the splanchnic and systemic circulation in portal hypertension. J Clin Gastroenterol. 2007;41(3 Suppl):S288–S294. https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e3181468b4c
21. Kansagra C, Kumar A, Abhisheka T, Joshi N, Sukanya B, Sandip S et al. NT Pro-BNP Levels in Patients With Cirrhosis: Correlation With Cardiovascular Dysfunction and Severity of Disease. Clin Gastoenterol Hepatol. 2015;13(1):214. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2014.09.007
22. Koch DG, Bogatkevich G, Ramshesh V, Lemasters JJ, Uflacker R, Reuben A. Elevated levels of endothelin-1 in hepatic venous blood are associated with intrapulmonary vasodilatation in humans. Dig Dis Scien. 2012;57(2):516-523. https://doi.org/10.1007/s10620-011-1905-6
23. Li S, Tan HY, Wang N, Zhang ZJ, Lao L, Wong CW et al. The Role of Oxidative Stress and Antioxidants in Liver Diseases. Int J Mol Sci. 2015;16(11):26087-26124. https://doi.org/10.3390/ijms161125942
24. Licata G, Tuttolomondo A, Licata A et al. Clinical Trial: High-dose furosemide plus small-volume hypertonic saline solutions vs. repeated paracentesis as treatment of refractory ascites. Aliment Pharmacol Ther. 2009;30:227. https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2009.04040.x
25. Locatelli F, Del Vecchio L, Cavalli A. Inhibition of the renin-angiotensin system in chronic kidney disease: a critical look to single and dual blockade. Nephron Clin Pract. 2009;113:286-293. https://doi.org/10.1159/000235946
26. Luu AZ, Chowdhury B, Al-Omran M, Teoh H, Hess DA, Verma S. Role of Endothelium in Doxorubicin-Induced Cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol Basic Trans Science. 2018;3(6):861-870. https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2018.06.005

27. McDermott VG, England RE, Newman GE. Case report: bleeding gastric varices secondary to splenic vein thrombosis successfully treated by splenic artery embolization. Br J Radiol. 1995;68:928. https://doi.org/10.1259/0007-1285-68-812-928
28. Niki E. Lipid peroxidation: physiological levels and dual biological effects. Free Radic Biol Med. 2009; 47:469-84. https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2009.05.032
29. Ou HY, Huang TL, Chen TY et al. Emergency splenic arterial embolization for massive variceal bleeding in liver recipient with left-sided portal hypertension. Liver Transpl. 2005;11:1136. https://doi.org/10.1002/lt.20543
30. Pålsson B, Hallén M, Forsberg AM, Alwmark A. Partial splenic embolization: long-term outcome. Langenbecks Arch Surg. 2003;387:421. https://doi.org/10.1007/s00423-002-0342-6
31. Possomato-Vieira JS, Khalil RA. Mechanisms of Endothelial Dysfunction in Hypertensive Pregnancy and Preeclampsia. Adv Pharmacol. 2016;77:361-431. https://doi.org/10.1016/bs.apha.2016.04.008
32. Pugsley MK. The angiotensin-II (AT-II) receptor blocker olmesartan reduces renal damage in animal models of hypertension and diabetes. Proc West Pharmacol Soc. 2005;48:35-38.
33. Rajagopalan S, Kurz S, Münzel T, Tarpey M, Freeman BA, Griendling KK, Harrison DG. Angiotensin II-mediated hypertension in the rat increases vascular superoxide production via membrane NADH/NADPH oxidase activation. Contribution to alterations of vasomotor tone. J Clin Invest. 1996;97:1916-1923. https://doi.org/10.1172/JCI118623
34. Rosemurgy AS, Goode SE, Zwiebel BR et al. A prospective trial of transjugular intrahepatic portasystemic stent shunts versus small-diameter prosthetic H-graft portacaval shunts in the treatment of bleeding varices. Ann Surg. 1996;224:378. https://doi.org/10.1097/00000658-199609000-00014
35. Rosenkranz-Weiss P, Sessa WC, Milstien S, Kaufman S, Watson CA, Pober JS. Regulation of nitric oxide synthesis by proinflammatory cytokines in human umbilical vein endothelial cells. Elevations in tetrahydrobiopterin levels enhance endothelial nitric oxide synthase specific activity. J Clin Invest. 1994;93(5):2236-2243. https://doi.org/10.1172/JCI117221
36. Runyon BA. Ascites and spontaneous bacterial peritonitis. In: Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, Pathophysiology/Diagnosis/Management, 7th ed. Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH, editors. WB Saunders, Philadelphia, 2002. 1517 p. https://doi.org/10.1016/B978-1-4160-6189-2.00091-3
37. Schuppan D, Afdhal NH. Liver Cirrhosis. Lancet. 2008;371(9615):838-851. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60383-9
38. Sessa WC. eNOS at a glance. J Cell Sci. 2004;117(Pt 12):2427-2429. https://doi.org/10.1242/jcs.01165
39. Shah R, Mahour GH, Ford EG, Stanley P. Partial splenic embolization. An effective alternative to splenectomy for hypersplenism. Am Surg. 1990;56:774.
40. Shah V, Toruner M, Haddad F, Cadelina G, Papapetropoulos A, Choo K et al. Impaired endothelial nitric oxide synthase activity associated with enhanced caveolin binding in experimental cirrhosis in the rat. Gastroenterology. 1999;117:1222-1228. https://doi.org/10.1016/S0016-5085(99)70408-7
41. Sherlock S. Disorders of the liver and the biliary system. Sherlock S, editor. 8 ed. Oxford: Blackwell; 1989:82-86.
42. Shim KY, Eom YW, Kim MY, Kang SH, Baik SK. Role of the renin-angiotensin system in hepatic fibrosis and portal hypertension. Korean J Intern Med. 2018;33:453-461. https://doi.org/10.3904/kjim.2017.317
43. Shrestha B, Prasai PK, Kaskas AM, Khanna A, Letchuman V, Letchuman S et al. Differential arterial and venous endothelial redox responses to oxidative stress. Microcirculation. 2018;25(7):e12486. https://doi.org/10.1111/micc.12486
44. Szczurek W, Szyguła-Jurkiewicz B. Oxidative stress and inflammatory markers – the future of heart failure diagnostics?, Kardiochir Torakochirurgia Pol. 2015;12(2):145-149. https://doi.org/10.5114/kitp.2015.52856
45. Tamura N, Ogawa Y, Chusho H, Nakamura K, Nakao K, Suda M et al. Cardiac fibrosis in mice lacking brain natriuretic peptide. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2000;97(8):4239-4244. https://doi.org/10.1073/pnas.070371497
46. Wong F, Watson H, Gerbes A et al. Satavaptan for the management of ascites in cirrhosis: efficacy and safety across the spectrum of ascites severity. Gut. 2012;61:108. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-300157
47. Xu RY, Liu B, Lin N. Therapeutic effects of endoscopic variceal ligation combined with partial splenic embolization for portal hypertension. World J Gastroenterol. 2004;10:1072. https://doi.org/10.3748/wjg.v10.i7.1072
48. Yoshiji H, Kuriyama S, Yoshii J, Ikenaka Y, Noguchi R, Nakatani T, Tsujinoue H, Fukui H. Angiotensin-II type 1 receptor interaction is a major regulator for liver fibrosis development in rats. Hepatology. 2001;34:745-750. https://doi.org/10.1053/jhep.2001.28231
49. Zhang J, Yang W, Hu B, Wu W, Fallon MB. Endothelin-1 activation of the endothelin B receptor modulates pulmonary endothelial CX3CL1 and contributes to pulmonary angiogenesis in experimental hepatopulmonary syndrome. Am J Pathol. 2014;184:1706-1714. https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2014.02.027
50. Zhou WC, Zhang QB, Qiao L. Pathogenesis of liver cirrhosis. World J. Gastroenterol. 2014;20:7312-7324. https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i23.7312

Стаття надійшла до редакції журналу 03.10.2019 р.

Уміст деяких ендотелійзалежних вазоактивних субстанцій у крові хворих залежно від тяжкості цирозу печінки та стану редокс-системи орґанізму

М. О. Абрагамович, О. О. Абрагамович, О. П. Фаюра, С. Я. Толопко, М. Р. Ферко

Вступ. Цироз печінки (ЦП) розглядають як хронічну дифузну хворобу печінки, тяжкість якої наростає, що виявляється структурною перебудовою її паренхіми у вигляді вузликової трансформації і фіброзу внаслідок некрозу гепатоцитів, появою шунтів між портальною і центральними венами в обхід гепатоцитів із виникненням портальної гіпертензії та печінкової недостатності. Однією з основних первинних патоґенетичних ланок виникнення ЦП є оксидативний стрес.

Мета. Визначити вміст деяких ендотелійзалежних вазоактивних субстанцій у крові хворих залежно від тяжкості цирозу печінки та стану редокс-системи орґанізму.

Матеріали й методи. До дослідження за рандомізованим принципом із попередньою стратифікацією за наявністю ЦП залучено 81 хворого (26 жінок (32,1 %), 55 чоловіків (67,9 %)), віком від 27 до 73 років (середній вік – 46,9 ± 10,8 років) (дослідна ґрупа – ДҐ). Ці хворі перебували на стаціонарному обстеженні та лікуванні у Львівському обласному гепатологічному центрі створеному на базі кафедри внутрішньої медицини № 1 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького та ґастроентерологічного відділу Львівської обласної клінічної лікарні. Обстежено також 20 практично здорових осіб (8 жінок (40,0 %), 12 чоловіків (60,0 %)) віком від 19 до 70 років (середній вік – 41,8 ± 4,2 року), із яких сформовано контрольну ґрупу (КҐ).

Усім пацієнтам проводили комплексне клінічно-лабораторне та інструментальне обстеження всіх орґанів і систем відповідно до вимог сучасної медицини. За результатами обстежень усіх пацієнтів ДҐ розподілено на три ґрупи, відповідно до класу тяжкості ЦП за критеріями Ч. Г. Чайлд – Р. Н. П'ю: у першій (клас А) – 19, у другій (клас В) – 29, у третій (клас С) – 27 осіб.

Для дослідження концентрації деяких ендотелійзалежних вазоактивних субстанцій плазми крові у хворих на ЦП визначали вміст ендотеліну-1, циклічного ґуанозин-монофосфату (цҐМФ), реніну, альдостерону, а також натрійуретичного гормону за стандартизованими методиками. З метою визначення показників редокс-системи вивчали вміст продуктів тіобарбітурової кислоти (ТБК), зокрема малонового діальдегіду (МДА) та каталази.

Фактичний матеріал опрацьовано на персональному комп'ютері в проґрамах Excel 2010, Statistica 6.0, RStudio v. 1.1.442 та R Commander v.2.4-4 із використанням описової статистики. Отримані результати у випадку нормального розподілу представили у вигляді M ± σ, n – кількість обстежених у ґрупі, у випадку ненормального розподілу – Me [25,0 %; 75,0 %]. Статистично достовірною вважали різницю, якщо $p < 0,05$.

Результати. Відповідно до результатів дослідження, вміст МДА достовірно ($p < 0,001$) збільшувався, а вміст ферменту каталази достовірно ($p < 0,001$) зменшувався у хворих на ЦП зі зростанням його тяжкості за критеріями Ч. Г. Чайлд – Р. Н. П'ю, що свідчить про посилення дії активних форм кисню з утворенням таких токсичних речовин як МДА та зменшення вмісту антиоксиданта у крові цієї катеґорії осіб та підтверджує порушення редокс-гомеостазу, що призводить до порушення функціонування ендотеліоцитів – клітин, які є одними з найбільш чутливих до дії активних форм кисню. Як наслідок, виникає NO-залежна вазодилятація, посилення утворення ендотеліну-1 та активація ренін-альдостеронової системи, ефект якої незначний, оскільки знижується чутливість рецепторів судин до впливу ендоґенних вазоконстрикторів, збільшення вмісту натрійуретичного пептиду, що є фізіолоґічним антаґоністом анґіотензину II, маючи вазодилятаційний вплив унаслідок інгібування секреції реніну та альдостерону, а також безпосередній вплив на гладеньком'язові клітини судинної стінки. Це підтверджено збільшенням умісту ендотеліну-1, цҐМФ, реніну, альдостерону, натрійуретичного гормону у крові цієї катеґорії осіб із наростанням тяжкості ЦП за критеріями Ч. Г. Чайлд – Р. Н. П'ю.

Висновки. Печінка суттєво впливає на стан ендотелію через роль оксидативного стресу в метаболізмах NO, ендотелінів, натрійуретичного пептиду, ренін-альдостеронової системи. У хворих на цироз печінки виявлено збільшення вмісту малонового діальдегіду та зменшення вмісту каталази з наростанням тяжкості хвороби за критеріями Ч. Г. Чайлд – Р. Н. П'ю, що свідчить про суттєві порушення у редокс-гомеостазі та надалі призводить до ендотеліальної дисфункції з порушенням нормального обміну вазоактивних гуморально-метаболічних речовин у сироватці крові, що стає передумовою виникнення позапечінкових коморбідних синтропічних уражень, що суттєво ускладнюють перебіг основної хвороби.

Ключові слова: цироз печінки, ендотеліальна дисфункція, оксидативний стрес, редокс-гомеостаз, портальна гіпертензія.

Content of Some Endothotelium-Dependent Vasoactive Substances in the Blood of Patients Depending on the Liver Cirrhosis Severity and the Organism's Redox System State

M. Abrahamovych, O. Abrahamovych, O. Fayura, S. Tolopko, M. Ferko

Introduction. It is known that liver cirrhosis (LC) is a chronic diffuse liver disease, the severity of which is manifested by the restructuring of its parenchyma in the form of nodular transformation and fibrosis due to necrosis of hepatocytes, the appearance of shunts between the portal and central veins and liver failure. Oxidative stress is one of the primary pathogenetic links of the LC onset.

The aim of study. To determine the content of some endothelium-dependent vasoactive substances in the blood of patients, depending on the liver cirrhosis severity and the organism's redox system state.

Materials and methods. 81 patients (26 females (32.1 %), 55 males (67.9 %) aged 27 to 73 years (mean age - 46.9 ± 10.8 years) were included in the randomized trial with the preliminary stratification by the presence of LC (experimental group - EG). All of them were hospitalized and treated at the Department of Internal Medicine N 1 at Danylo Halytsky Lviv National Medical University and the Gastroenterology Department of Lviv Regional Clinical Hospital - Lviv Regional Hepatology Center. We also examined 20 practically healthy persons (8 females (40.0 %), 12 males (60.0 %)) aged 19 to 70 years (mean age - 41.8 ± 4.2 years) from which a control group (CG) was formed.

All patients underwent a comprehensive clinical laboratory and instrumental examination of all organs and systems in accordance with the requirements of the modern medicine. According to the results of the examinations, all the patients of the EG were divided into 3 groups, according to the LC severity by the criteria of C. H. Child - R. N. Pugh - the first (class A) included 19 persons, the second (class B) - 29, the third (class C) - 27.

To study the concentration of some endothelium-dependent vasoactive substances in blood of the cirrhotic patients, the content of endothelin-1, cyclic guanosine monophosphate (cGMP), renin, aldosterone, and also natriuretic peptide were determined using standard methods. The activity of catalase and content of thiobarbituric acid (TBA) products, including malondialdehyde (MDA), was studied to determine the redox system state.

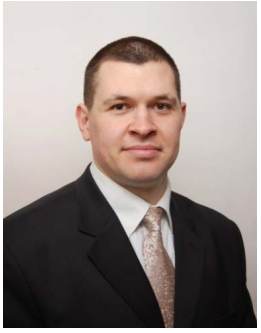
The actual material was handled on a personal computer in Exel 2010, Statistica 6.0, RStudio v. 1.1.442 and R Commander v.2.4-4 using descriptive statistics. The results obtained in the case of normal distribution were presented as M ± σ, *n* - the number of patients examined in the group, in case of abnormal distribution - Me [25,0 %; 75.0 %]. The difference was considered statistically significant if $p < 0.05$.

Results. In accordance with the results of the study, it was found that the activity of catalase in the cirrhotic patients significantly ($p < 0.001$) decreased, and content of MDA content significantly ($p < 0.001$) increased with the LC severity increase according to the criteria of C. H. Child - R. N. Pugh. It testifies the reduction of antioxidant activity and enhancement of the reactive oxygen species activity with the formation of such toxic substances as MDA in the blood of this category of persons confirming the redox homeostasis disorders. It leads to the impaired functioning of the endothelial cells that are one of the most sensitive to the reactive oxygen species cells. As a result, NO-dependent vasodilatation, increased endothelin-1 synthesis, activation of the renin-aldosterone system, whose effect is negligible, since the decreased sensitivity of the vascular receptors to the influence of endogenous vasoconstrictors, increase of the content of natriuretic peptide, due to the inhibition of renin and aldosterone secretion, as well as a direct effect on the smooth muscle cells of the vascular wall. This is confirmed by the increase of the content of endothelin-1, cGMP, renin, aldosterone, natriuretic peptide in the blood of this category of patients with the LC increasing severity according to the criteria of C. H. Child - R. N. Pugh.

Conclusions. The liver significantly influences the endothelium state due to the role of oxidative stress in the metabolisms of NO, endothelin-1, natriuretic peptide, renin-aldosterone system. The cirrhotic patients revealed the increase in malondialdehyde and the decrease in catalase activity with the disease severity increase according to the criteria of C. H. Child - R. N. Pugh. It evidences the significant abnormalities in the redox homeostasis of such patients, and subsequently leads to the endothelial dysfunction with impaired metabolism of vasoactive humoral-metabolic substances in the blood of patients. In particular, they become the prerequisite for the occurrence of extrahepatic comorbid syntropic lesions, that significantly complicate the underlying disease course.

Keywords: liver cirrhosis, endothelial dysfunction, oxidative stress, redox homeostasis, portal hypertension.

УДК 616.316–006.55–071–076:577.214/.215]–047.44:311.16



І. С. Бродецький
Національний медичний університет
імені О. О. Богомольця, м. Київ

Клінічно-ґенетичний і міжґенетичний кореляційний аналіз (за експресією мікроРНК-34а) у хворих із плеоморфними аденомами слинних залоз

Вступ. Плеоморфна аденома – найбільш поширена пухлина слинних залоз (60,0–90,0 % усіх доброякісних пухлин слинних залоз) [2]. Вона має типові клінічні ознаки, а тому її діаґностика не становить проблеми для сучасного лікаря. Попри це, помилки в діаґностиці цієї пухлини (відсутність збігу клінічного та патогістолоґічного діаґнозів) трапляються часто (до 41,8 % випадків) [5]. Тому більшість науковців і лікарів-практиків звертаються до більш сучасних методів діаґностики пухлин – імуногістохімічних та ґенетичних.

Імуногістохімічне дослідження плеоморфних аденом слинних залоз – досить поширений метод. Існує багато різноманітних проґностичних маркерів плеоморфної аденоми: етіолоґічні – ґен плеоморфної аденоми № 1 (ПЛАҐ 1), вірусні – вірус папіломи людини (ВПЛ) та М. А. Епштейна – І. Барр вірус (ЕБВ), гормональні – естроґени, проґестерон тощо [4].

Сучасний напрям у ґенетичному дослідженні пухлин передбачає вивчення ролі молекул мікроРНК (miR). МікроРНК – малі некодуючі РНК, які складаються з 21–23 нуклеотидів. Відомо близько 2588 мікроРНК, які реґулюють такі біолоґічні процеси, як контроль клітинного циклу [6], апоптоз [10], метаболізм [3], розвиток і диференціація клітин [8]. Водночас вони здатні впливати на виникнення різноманітних хвороб – невродеґенеративні [9] та метаболічні розлади [12], рак [11].

МікроРНК відповідають за посттранскрипційну експресію ґенів і поділяються на дві ґрупи – проапоптозні (miR15a, miR-16-1, miR-29, miR-34a, miR-34b, miR-34c, miR-1, та miR-214) і антиапоптозні (miR-17-5p, miR-20a, miR-21, miR-133, miR146a, miR-146b, miR-191, miR-14, miR-1d, miR-7, miR-148, miR-204, miR-210, miR-216, miR-296, and miR-Lat). Найбільший інтерес серед них становить проапоптозна мікроРНК-34а, яка експресується у 96,0 % плеоморфних аденом слинних залоз. B. C. Flores et al. вказують на те, що у відповідь на ушкодження дезоксирибонуклеїнової кислоти miR-34a, як p53 мішень, індукує зупинення клітинного циклу в G1 поряд із процесами апоптозу [7].

Окрім використання для діаґностики плеоморфних аденом слинних залоз ґенетичних методів слід враховувати їх взаємозв'язок із клінічними показниками. Як відомо, різні клінічні показники мають певний вплив і дають різний проґноз щодо перебігу пухлинного процесу. Так, що старша людина, то повільніші метаболічні процеси, і тривалість життя з пухлиною, особливо злоякісною, довше, ніж у людей молодого віку. Тривалість хвороби допомагає проґнозувати її перебіг і можливість виникнення рецидивів після проведення оперативного втручання. Визначення розміру пухлини, локалізація біля життєво важливих орґанів і судин (що більший розмір пухлини, особливо глибокої локалізації, то більша ймовірність охоплення її судинами великого калібру та розташування біля життєво важливих орґанів) має допомогти лікареві визначитися із лікуванням (хірурґічне або консервативне). Глибина розташування пухлини щодо поверхні шкіри є важливим діаґностичним критерієм, оскільки що ближче пухлина до шкіри, то швидше людина зауважить наявність новоутворення і звернеться до лікаря [1].

Лише в одній науковій роботі визначали експресію мікроРНК-34а, застосовуючи лише біоптат пухлини, порівнюючи показники експресії між аденокарциномами та плеоморфними аденомами, за відсутності контрольної ґрупи [7]. Наукових праць, у яких би описували клінічно-ґенетичні та міжґенетичні кореляційні асоціації за експресією мікроРНК-34а у різних біоптатах – пухлина, прилегла до пухлини тканина слинної залози, інтактна залоза (ґрупа контролю) та кров, немає.

 © Бродецький І. С., 2019

Мета дослідження. Проаналізувати клінічно-ґенетичні та міжґенетичні (за експресією мікроРНК-34а) кореляційні зв'язки в тканинах плеоморфних аденом великих слинних залоз, прилеглій до пухлини тканині слинної залози, інтактній тканині слинної залози, що не була дотична до пухлини, а також у венозній крові.

Матеріали й методи дослідження. Після отримання письмової згоди на проведення комплексного обстеження відповідно до принципів Гельсінкської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину, відповідних законів України та міжнародних актів у рандомізований спосіб із попередньою стратифікацією за наявністю доброякісних пухлин великих слинних залоз (Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 566 від 23.11.2004 р. «Про затвердження Протоколів надання медичної допомоги за спеціальностями «ортопедична стоматологія», «терапевтична стоматологія», «хірургічна стоматологія», «ортодонтія», «дитяча терапевтична стоматологія», «дитяча хірургічна стоматологія»») у дослідження залучено 22 хворих із плеоморфними аденомами (з доброякісними пухлинами привушних залоз 20 (90,9 %) та з підщелепними – 2 (9,1 %) хворих), прооперованих у щелепно-лицевому відділенні № 2 Київської міської клінічної лікарні № 12 за період з 2018 по 2019 рр.

Комплексне клінічно-лабораторне та інструментальне обстеження, в тому числі з застосуванням комп'ютерної томографії (КТ), дозволило отримати інформацію про вік хворих, тривалість недуги, розмір пухлини, віддаль від поверхні шкіри до пухлини, що згодом використано для проведення міжґенетичного кореляційного аналізу за експресією мікроРНК-34а.

Загальну РНК виділяли з тканин плеоморфних аденом великих слинних залоз (тканина пухлини, прилегла до пухлини тканина слинної залози, інтактна тканина слинної залози, що не була дотична до пухлини) та венозної крові методом екстракції фенол-хлороформ. Потім вимірювали концентрацію і чистоту РНК спектрофотометром ND1000 (NanoDrop Technologies Inc, США).

Експресію MicroRNA-34a оцінювали за допомогою зворотної транскрипції та кількісної полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) у режимі реального часу. Зворотну транскрипцію проводили за допомогою набору зворотної транскрипції TaqMan MicroRNA (Applied Biosystems, США) зі специфічним праймером для мікроРНК та 10,0 нг загальної РНК. У реальному часі були використані аналізи мікроРНК qPCR TaqMan (Applied Biosystems, США): U6 snRNA (некодована мала ядерна мікроРНК), ID 001973 (як ендоґенний контроль), hsa-miR-34a (людська (Хомо сапієнс) мікроРНК-34а), аналіз ID000426 (Applied Biosystems, США)). Температурні цикли: стадія початкової денатуралізації 95,0 °C – 10 хв, 50 циклів 95,0 °C – 15 с і 60,0 °C – 60 с. Показник експресії мікроРНК нормалізувався до U6 snRNA та був представлений у відносних одиницях. Ампліфікацію проводили за допомогою ПЛР у режимі реального часу 7500Fast (Applied Biosystems, США). Отримані результати були проаналізовані за допомогою проґрамного пакета ПЛР у режимі реального часу 7500Fast і представлені у вигляді ґрафіків та діаґрам.

Аналіз результатів проводили за допомогою статистичного середовища R (версії 3.5). Усі кількісні показники перевірено щодо нормальності їх розподілу за допомогою тесту А. Н. Колмогорова – Н. В. Смірнова. Тест Г. Левеня був використаний для перевірки рівності дисперсій між ґрупами. Відмінності між середніми значеннями у ґрупах з'ясовували за допомогою однофакторного дисперсійного аналізу (One way ANOVA) для змінних, у яких простежувалась рівність дисперсій між ґрупами, а також тестів Б. Л. Уелча та Б. М. Брауна – А. Б. Форсайта тому в випадку, якщо дисперсії суттєво відрізнялись. Апостеріорні тести С. Е. Бонферонi були використані для корекції множинності тестів. Кореляційний аналіз із використанням коефіцієнта кореляції К. Пірсона (r) застосовували для оцінювання зв'язку між кількісними змінними. Статистично значущими результати вважались за $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. Результати дослідження клінічних, ґенетичних показників, їх статистичний аналіз у хворих із плеоморфними аденомами слинних залоз наведені в табл. 1–5.

Таблиця 1

Основні клінічні показники хворих із плеоморфними аденомами великих слинних залоз (n = 22; M ± m)

Клінічні показники	Результат
Вік	39,70 ± 14,91 років
Тривалість хвороби	66,075 ± 30,580 місяців
Розмір пухлини	6,27 ± 4,66 см
Віддаль від поверхні шкіри до пухлини	5,600 ± 2,739 мм

Описова статистика показників експресії мікроРНК-34а по ґрупах (тканина пухлини, прилегла до пухлини тканина слинної залози, інтактна тканина слинної залози, що не була дотична до пухлини) наведені в табл. 2.

Таблиця 2

Показники експресії мікроРНК-34а у хворих із плеоморфними аденомами слинних залоз за ґрупами біологічних тканин (тканина пухлини, прилегла до пухлини тканина слинної залози, інтактна тканина слинної залози, що не була дотична до пухлини)

Ґрупи біологічних тканин	Кількість (n)	Середнє значення	Стандартне відхилення	Стандартна похибка
Інтактна залоза	16	47,72	115,73	28,93
Пухлина	15	539,09	614,66	158,70
Прилегла залоза	13	1052,02	1323,98	367,20
Кров	16	17,45	23,73	6,12

Для оцінки рівності дисперсій у показниках експресії мікроРНК-34а між ґрупами був використаний тест Г. Левеня (табл. 3).

Таблиця 3

Результати тесту Г. Левеня для визначення рівності дисперсій у показниках експресії мікроРНК-34а у хворих із плеоморфними аденомами слинних залоз між ґрупами біологічних тканин (тканина пухлини, прилегла до пухлини тканина слинної залози, інтактна тканина слинної залози, що не була дотична до пухлини)

Критерій Г. Левеня	Статистична значущість
9,600	p < 0,05

Оскільки дисперсії між ґрупами нерівні ($p < 0,05$), різницю між середніми значеннями показників експресії мікрорНК-34а буде проаналізовано за допомогою тестів Б. Л. Уелча та Б. М. Брауна – А. Б. Форсайта (табл. 4).

Таблиця 4

Результати тестів Б. Л. Уелча та Б. М. Брауна – А. Б. Форсайта для визначення різниці між середніми значеннями показників експресії мікроРНК-34а у хворих із плеоморфними аденомами слинних залоз між ґрупами біологічних тканин (тканина пухлини, прилегла до пухлини тканина слинної залози, інтактна тканина слинної залози, що не була дотична до пухлини)

Тест	Статистична значущість
Тест Б. Л. Уелча	$p < 0,05$
Тест Б. М. Брауна – А. Б. Форсайта	$p < 0,05$

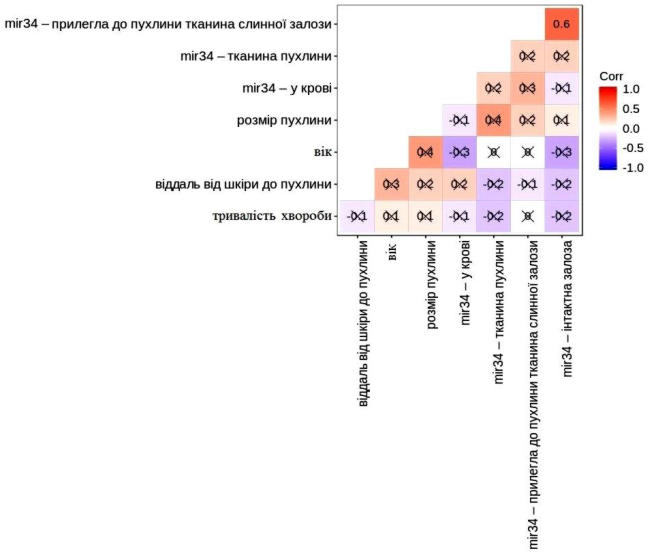
Для з'ясування, які самі ґрупи відрізнялись між собою, використано корекцію на множинність тестів С. Е. Бонферонi (табл. 5).

Таблиця 5

Результати корекції на множинність за тестом С. Е. Бонферонi в показниках експресії мікроРНК-34а у хворих із плеоморфними аденомами слинних залоз між ґрупами біологічних тканин (тканина пухлини, прилегла до пухлини тканина слинної залози, інтактна тканина слинної залози, що не була дотична до пухлини)

Ґрупи порівняння	Різниця в середніх	Статистична значущість
Пухлина – інтактна тканина слинної залози	491,37	$p < 0,05$
Прилегла залоза – інтактна тканина слинної залози	1004,30	$p < 0,05$

Кореляційний аналіз клінічних (вік, тривалість хвороби, розмір пухлини, віддаль від поверхні шкіри до пухлини) і ґенетичних маркерів за показниками експресії мікроРНК-34а в різних біологічних тканинах (тканина пухлини, прилегла до пухлини тканина слинної залози, інтактна тканина слинної залози, що не була дотична до пухлини, а також венозна кров) у хворих із плеоморфними аденомами великих слинних залоз виявив відсутність статистично значущих асоціацій (див. рисунок). Аналіз міжґенетичних показників за експресією мікроРНК-34а у хворих із плеоморфними аденомами великих слинних залоз дав змогу виявити статистично значущу кореляцію лише в одній ґрупі (мікроРНК-34а прилегла до пухлина тканина залози – мікроРНК-34а інтактна тканина слинної залози – 0,6 ($p < 0,05$)).



Клінічно-ґенетичні та міжґенетичні кореляції за експресією мікроРНК-34а у хворих із плеоморфними аденомами великих слинних залоз.

Відсутність статистично значущого взаємозв'язку між клінічними та ґенетичними показниками (за експресією мікроРНК-34а) у хворих із плеоморфними аденомами великих слинних залоз свідчить про те, що ні вік, ні тривалість хвороби, ні розмір пухлини, ні віддаль від поверхні шкіри до пухлини не впливають на молекули мікроРНК в різних фраґментах біологічних тканин (тканина пухлини, прилегла до пухлини тканина слинної залози, інтактна тканина слинної залози, що не була дотична до пухлини, а також венозна кров). Отже, можна попередньо стверджувати, що експресія мікроРНК-34а ґенетично детермінована і посилення її експресії є проявом захисних механізмів орґанізму людини у відповідь на виникнення пухлинного процесу.

Водночас наявність статистично значущих асоціацій між ґенетичними показниками (за експресією мікроРНК-34а) в різних ґрупах біологічних тканин (прилегла залоза – інтактна тканина слинної залози) свідчить про те, що збільшення вмісту мікроРНК-34а у прилеглій до неї тканині слинної залози (яка ймовірно є захисною (додатковою демаркаційною зоною, що стримує пухлинний процес)) стимулює посилення експресії мікроРНК-34а й у віддаленій інтактній тканині слинної залози. Цей факт дає можливість припустити, що орґанізм людини через активацію

апоптозу (проапоптозної мікроРНК-34а) намагається запобігти виникненню пухлинного процесу в інших ділянках слинної залози, що не є дотичними до пухлини. Це ще раз свідчить про наявність системного протипухлинного захисту в тканинах слинних залоз.

Висновки. Клінічно-ґенетичний кореляційний аналіз за показником експресії мікроРНК-34а різних фраґментів біологічних тканин у хворих із плеоморфними аденомами великих слинних залоз показав відсутність статистично значущих асоціацій. Міжґенетичний кореляційний аналіз хворих із плеоморфними аденомами великих слинних залоз із різними фраґментами біопсійного матеріалу підтвердив, що показник експресії мікроРНК-34а статистично значуще відрізняється між ґрупами (прилегла залоза – інтактна тканина слинної залози).

Список літератури

1. Маланчук ВО. Хірургічна стоматологія та щелепно-лицева хірургія. К.: Логос; 2011. 606 с. (Malanchuk VO. Khirurhichna stomatolohiia ta shchelepno-lytseva khirurhiia. Kyiv: Lohos; 2011. 606 s.) (Ukrainian).
2. Матякин ЕГ, Дробышев АЮ, Азизян РИ. Рецидивы смешанных опухолей околоушных слюнных желез. Стоматология. 2010;89(1):75–77 (Matjakin EG, Drobyshev AJu, Azizjan RI. Recidivy smeshannyh opuholej okoloushnyh sljunnyh zhelez. Stomatologija. 2010;89(1):75-77) (Russian).
3. Boehm M, Slack FJ. MicroRNA control of lifespan and metabolism. Cell Cycle. 2006;5:837e40. https://doi.org/10.4161/cc.5.8.2688
4. Brodetskyi IS, Malanchuk VO, Krotevych MS. Complex immunohistochemical evaluation of pleomorphic adenomas of the salivary glands. Healthy Aging Research. 2019;8:1-6. Available from: https://www.longdom.org/articles/complex-immunohistochemical-evaluation-of-pleomorphic-adenomas-of-the-salivary-glands.pdf.
5. Brodetskyi IS, Malanchuk VO. Analysis of archive material of patients with salivary gland neoplasms according to the department of O.O. Bogomolets National Medical University for the last five years. J Stoma. 2019;72(2):70-76. https://doi.org/10.5114/jos.2019.86986
6. Carleton M, Cleary MA, Linsley PS. MicroRNAs and cell cycle regulation. Cell Cycle. 2007;6:2127e32. https://doi.org/10.4161/cc.6.17.4641
7. Flores BC, Lourenço SV, Damascena AS. Altered expression of apoptosis-regulating miRNAs in salivary gland tumors suggests their involvement in salivary gland tumorigenesis. Virchows Arch. 2017;470(3):291-299. https://doi.org/10.1007/s00428-016-2049-z
8. Harfe BD. MicroRNAs in vertebrate development. Curr Opin Genet Dev. 2005;15:410e5. https://doi.org/10.1016/j.gde.2005.06.012
9. Jin P, Alisch RS, Warren ST. RNA and microRNAs in fragile X mental retardation. Nat Cell Biol. 2004;6:1048e53. https://doi.org/10.1038/ncb1104-1048
10. Jovanovic M, Hengartner MO. miRNAs and apoptosis: RNAs to die for. Oncogene. 2006;25:6176e87. https://doi.org/10.1038/sj.onc.1209912
11. Lu J, Getz G, Miska EA, Alvarez-Saavedra E, Lamb J, Peck D et al. MicroRNA expression profiles classify human cancers. Nature. 2005;435:834e8. https://doi.org/10.1038/nature03702
12. Poy MN, Eliasson L, Krutzfeldt J, Kuwajima S, Ma XS, MacDonald PE et al. A pancreatic islet-specific microRNA regulates insulin secretion. Nature. 2004;432:226e30. https://doi.org/10.1038/nature03076

Стаття надійшла до редакції журналу 19.11.2019 р.

Клінічно-ґенетичний і міжґенетичний кореляційний аналіз (за експресією мікроРНК-34а) у хворих із плеоморфними аденомами слинних залоз

І. С. Бродецький

Вступ. Плеоморфна аденома – найбільш поширена пухлина слинних залоз (60,0–90,0 % усіх доброякісних пухлин слинних залоз). Сучасним ґенетичним напрямом у діаґностиці пухлин слинних залоз є вивчення ролі молекул мікроРНК. МікроРНК – малі некодуючі РНК, які реґулюють клітинний цикл, апоптоз, метаболізм, розвиток і диференціацію клітин. Найбільший інтерес серед них становить проапоптозна мікроРНК-34а, яка експресується у 96,0 % плеоморфних аденом слинних залоз.

Мета. Проаналізувати клінічно-ґенетичні та міжґенетичні (за експресією мікроРНК-34а) кореляційні зв'язки в тканинах плеоморфних аденом великих слинних залоз, прилеглій до пухлини тканині слинної залози, інтактній тканині слинної залози, що не була дотична до пухлини, а також у венозній крові.

Матеріали й методи. У дослідження залучено 22 хворих з доброякісними пухлинами великих слинних залоз (плеоморфні аденоми). Експресію мікроРНК-34а оцінювали за допомогою зворотної транскрипції та кількісної полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) у режимі реального часу.

Результати. Проведений кореляційний аналіз клінічних (вік, тривалість хвороби, розмір пухлини, віддаль від поверхні шкіри до пухлини) та ґенетичних показників за показниками експресії мікроРНК-34а в різних біологічних тканинах (тканина пухлини, прилегла до пухлини тканина слинної залози, інтактна тканина слинної залози, що не була дотична до пухлини, та венозна кров) у хворих із плеоморфними аденомами великих слинних залоз виявив відсутність статистично значущих асоціацій.

Висновки. Клінічно-ґенетичний кореляційний аналіз за показником експресії мікроРНК-34а різних фрагментів біологічних тканин у хворих із плеоморфними аденомами великих слинних залоз виявив відсутність статистично значущих асоціацій. Проведенням міжґенетичного кореляційного аналізу хворих із плеоморфними аденомами великих слинних залоз із різними фрагментами біопсійного матеріалу констатовано, що показник експресії мікроРНК-34а статистично значуще відрізняється між ґрупами (прилегла залоза – інтактна тканина слинної залози).

Ключові слова: плеоморфні аденоми, ґенетичні дослідження, мікроРНК-34а, апопотоз, клінічно-ґенетичні кореляції, міжґенетичні кореляції.

Clinical-Genetic and Inter-Genetic Correlation Analysis (with Expression of miRNA-34a) in Patients with Pleomorphic Adenomas of the Salivary Glands

I. Brodetskyi

Introduction. The most common tumor is pleomorphic adenoma - 60.0-90.0 % of all benign tumors of the salivary glands. The modern genetic area of focus in the diagnostics of salivary gland tumors is the study of the role of miRNA molecules. MiRNAs are small non-coding RNAs that regulate the cell cycle, apoptosis, metabolism, cell development and differentiation. Of the greatest interest among them is proapoptotic miRNA-34a. It is expressed in 96.0 % of the pleomorphic adenomas of the salivary glands. There are no articles that would describe the clinical-genetic and inter-genetic correlations with miRNA-34a in other biopsy specimens, except for the tumor, - the salivary gland tissue adjacent to the tumor, the intact gland (control group), and blood.

The aim of the study. Clinical-genetic and inter-genetic (with expression of miRNA-34a) correlation analysis in tissue of pleomorphic adenomas of the large salivary glands, the tissue of the salivary gland which is adjacent to the tumor, intact tissue of the salivary gland, which was out of touch with the tumor, and venous blood.

Materials and methods. 22 patients with benign tumors of the large salivary glands (pleomorphic adenomas) were used for examination materials. The expression of miRNA-34a was evaluated using reverse transcription and quantitative polymerase chain reaction (qPCR) in real time. Total RNA was isolated from benign tumors (pleomorphic adenomas) of the large salivary glands (tumor tissue adjacent to the tumor salivary gland, intact salivary gland tissue that was not contiguous to the tumor) and venous blood by the method of phenol-chloroform extraction. Then we measured the concentration and purity of the RNA with a ND1000 spectrophotometer (NanoDrop Technologies Inc, USA). The results were analyzed with the help of the statistical environment R (version 3.5). A. N. Kolmohorov - N. V. Smirnov, H. Leven, B. L. Welch's, B. M. Brown - A. B. Forsythe, S. E. Bonferroni tests and E. S. Pearson correlation criteria were used for further statistical analysis.

Results. Conducted correlation analysis of clinical (age, size of the tumor, duration of the disease, distance from the surface of the skin to the tumor) and genetic indices for the level of expression miRNA-34a in different biological tissues (tumor, tissue adjacent to the tumor salivary gland tissue, intact salivary gland that was out of touch with the tumor and venous blood) in patients with pleomorphic adenoma of the large salivary glands revealed absence of statistically significantly association. The absence of a statistically significant relationship between clinical and genetic parameters (by expression of 34a-miRNA) in patients with pleomorphic adenomas of the large salivary glands indicates that neither age nor duration of the disease nor tumor size nor distance from the surface of the skin affect the miRNA molecules in various fragments of biological tissues (tumor tissue adjacent to the tumor salivary gland, intact salivary gland tissue that was not contiguous to the tumor, and venous blood). Therefore, it can be stated beforehand that the expression of miRNA-34a is genetically deterministic and the enhancement of its expression is a display of the protective mechanisms of the human body in response to the emergence of the tumor process.

Conclusions. The conducted clinical-genetic correlation analysis by the parameter of miR-34a expression of different fragments of biological tissues in patients with pleomorphic adenomas of the large salivary glands revealed the absence of statistically significant associations. The conducted intergenetic correlation analysis of patients with pleomorphic adenomas of the large salivary glands with different fragments of biopsy material revealed that the miR-34a expression statistically significantly differs between the groups (adjacent gland - intact salivary gland tissue).

Keywords: pleomorphic adenomas, genetic studies, miRNAs-34a, apoptosis, clinical-genetic and inter-genetic correlation.

ISSN 2306-4269. Lviv Clinical Bulletin. 2019, 4(28): 33-42 https://doi.org/10.25040/lkv2019.04.027

УДК 616.5–002.525.2:616.98–7

У. О. Абрагамович, О. О. Абрагамович, С. І. Гута, Л. В. Циганик, О. Т. Романюк
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Діаґностична цінність лабораторних маркерів гострої цитомеґаловірусної інфекції у хворих на системний червоний вовчак

Вступ. Системний червоний вовчак (СЧВ) – одна з важливих медико-соціальних проблем, оскільки найчастіше трапляється у людей молодого віку, супроводжується різноманітними поліорґанними ураженнями та клінічними проявами, які часто призводять до інвалідизації і загрожують життю [9]. Одним із таких проявів СЧВ є гематологічні зміни, які можуть бути незначними та не потребувати специфічного лікування або ж можуть бути вираженими і стати маркерами активності хвороби. Серед патофізіологічних механізмів таких змін виокремимо підвищене руйнування клітин у периферійній крові під впливом великого титру циркулювальних антитіл. Окрім цього, гематологічні зміни не завжди є проявом основної хвороби, а часто асоційовані зі супутніми недугами, впливом інфекцій тощо. Наприклад, лейкопенію і лімфопенію чи тромбоцитопенію у хворих на СЧВ часто тяжко відрізнити від зменшення кількості клітин унаслідок ятроґенного впливу імуносупресивних лікарських засобів, впливу інфекцій, або ж ґранульоцитоз у хворого спричинений використанням великих доз стероїдів, інфекційним чинником чи виникає через власне загострення хвороби [2, 8]. Останнім часом увага дослідників зосереджена на вивченні цитомеґаловірусу (ЦМВ), оскільки інфікованість дорослого населення ним становить понад 70,00 % [9]. Не є винятком і хворі на СЧВ, серед яких поширеність вірусу становить понад 90,00 % [4–6].

Згідно з клінічним протоколом надання медичної допомоги хворим на СЧВ (наказ Міністерства охорони здоров'я України від 12.10.2006 р. № 676) та серед рутинних досліджень у хворих на СЧВ у практиці сімейних лікарів чи лікарів-терапевтів немає обстеження на виявлення вірусних інфекцій, зокрема ЦМВ.

Тактика лікування хворих на СЧВ без і в поєднанні з гострою ЦМВ інфекцією кардинально відрізняється, але відповідні аналізи вимагають досить багато часу, є дороговартісними, що не дає змоги робити їх усім пацієнтам, які мають відхилення у лабораторних показниках крові й потребують зміни лікування. Визначення діаґностичної цінності показників лабораторних досліджень крові, а відтак виявлення ґруп ризиків щодо наявності гострої ЦМВ інфекції допоможе оптимізувати роботу з цією катеґорією хворих.

Мета дослідження. З'ясувати діаґностичну цінність лабораторних маркерів гострої цитомеґаловірусної інфекції у хворих на системний червоний вовчак.

Матеріали й методи дослідження. Після отримання письмової згоди на проведення комплексного обстеження, згідно з принципами Гельсінкської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину та відповідними законами України, у рандомізований спосіб із попередньою стратифікацією за наявністю СЧВ (комплексне клінічно-лабораторне та інструментальне обстеження всіх орґанів і систем до початку лікування відповідно до наказів Міністерства охорони здоров'я України від 12.10.2006 р. № 676 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Ревматологія»), у дослідження залучено 120 хворих (105 жінок (87,50 %) і 15 чоловіків (12,50 %) віком від 18 до 69 років (середній вік 39,38 ± 12,4 року)), які лікувалися у ревматологічному відділі КНП ЛОР «Львівська обласна клінічна лікарня» у 2013–2016 рр.

Окрім рутинних обстежень, хворим визначали ЦМВ інфекції через виявлення антитіл IgM та IgG до вірусу в сироватці крові (методом імуноферментного аналізу згідно з інструкціями) та 100% інфікованість ЦМВ. Залежно від виявлення збільшеного титру антитіл до ЦМВ всіх пацієнтів поділили на дві ґрупи: 19 осіб (15,80 %) із гострою (збільшений титр IgM та виявлення дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК) вірусу у крові та/або сечі) ЦМВ інфекцією (дослідна ґрупа (ДҐ), із яких 18 жінок і 1 чоловік віком від 19 до 53 років (середній вік 38,37 ± 2,80 року), та 101

© Абрагамович У. О., Абрагамович О. О. та ін., 2019

особа (84,20 %) без гострої ЦМВ (титр IgM у межах норми) інфекції (ґрупа порівняння (ҐП)).

Дослідження виконане у п'ять кроків: аналіз відхилень у загальному аналізі крові у хворих на СЧВ; визначення окремих показників біохімічного аналізу крові; аналіз змін протеїноґрами у них; аналіз показників специфічних імунолоґічних досліджень; вивчення констеляцій лабораторних показників крові у хворих на СЧВ, які мають найвищі показники специфічності, чутливості й коефіцієнт асоціації із наявністю гострої ЦМВ інфекції, та їх діаґностичної цінності серед усіх виявлених відхилень.

Статистичний аналіз проводили з підрахунком шансів з'ясувати фазу інфікування ЦМВ хворих на СЧВ, використовуючи маркер, який можна виявити під час первинного обстеження. Достовірну вірогідність гострої фази інфікування визначали за допомогою показників чутливості, специфічності й точності. Чутливість (істинно позитивна пропорція) відображає частку позитивних результатів, які правильно ідентифікують хворого суб'єкта саме як хворого. Специфічність (істинно неґативна пропорція) відображає інформацію про частку неґативних результатів, які правильно визначають здорового суб'єкта як такого, а точність – частка правильно поставленого діаґнозу на основі інформації про позитивний чи неґативний результат. Визначено також співвідношення шансів – наскільки відсутність або наявність певної ознаки асоційована з наявністю чи відсутністю конкретного захворювання у статистичній ґрупі, коефіцієнт асоціації (чи континґенції), який характеризує наскільки тісний стохастичний зв'язок між якісними ознаками – альтернативними випадковими величинами, відносний ризик (ступінь ризику мати змінений показник за наявності симптому), абсолютне та відносне зниження ризику (співвідношення ризику мати змінений показник за відсутності й наявності певного симптому), проґностичну цінність позитивного результату (проґноз ймовірності отримати змінений показник за наявності симптому), проґностичну цінність неґативного результату (проґноз імовірності отримати незмінений показник за відсутності симптому) [1].

Фактичний матеріал опрацьовано на персональному комп'ютері в проґрамі MS Excel і SPSS на основі таблиць спряженості з обчисленням показників діаґностичної цінності, а також проґрами Statistica 6.0 з використанням описової статистики й t-критерію Стьюдента (Вільяма Сілі Госсета) для порівняння вибірок із нормальним розподілом. Статистично достовірною вважали різницю при $p < 0,05$, $p < 0,01$ і $p < 0,001$. Зв'язок між гострою ЦМВ інфекцією та ознакою, вважали підтвердженим за умов перевищення за модулем коефіцієнтом асоціації 0,5 (або 0,3 для коефіцієнта континґенції).

Результати дослідження та їх обговорення. *Перший крок* дослідження полягав у аналізі відхилень у загальному аналізі крові хворих на СЧВ (табл. 1).

Таблиця 1

Діаґностична цінність змін у загальному аналізі крові хворих на системний червоний вовчак із гострою цитомеґаловірусною інфекцією (%; чутливість; специфічність; точність; співвідношення шансів; коефіцієнти; ризик)

Показники загального аналізу крові	Чутливість, %	Специфічність, %	Точність, %	Співвідношення шансів	Коефіцієнт асоціації	Коефіцієнт континґенції	Відносний ризик
Анемія	78,95	48,51	53,33	3,53	0,56	-	2,97
Лейкопенія	42,11	83,17	76,67	3,59	0,56	-	2,76
Лейкоцитоз	15,79	85,15	74,17	1,08	0,04	0,01	1,06
Тромбоцитоз	6,32	93,68	92,71	0,93	-0,04	-	0,94
Тромбоцитопенія	11,11	89,00	77,12	1,01	0,01	-	1,01
Лімфопенія	47,37	79,21	74,17	3,43	0,55	-	2,7
Лімфоцитоз	21,05	88,12	77,50	1,98	0,33	-	1,73
Моноцитоз	10,53	96,04	82,50	2,85	0,48	-	2,24
Прискорення ШОЕ	78,95	38,61	45,00	2,36	0,40	-	2,09

У 15 пацієнтів ДҐ та у 52 пацієнтів ҐП зафіксовано анемію. Чутливість показника для діаґностики гострої інфекції досягає 78,95 %, специфічність – 48,51 %, точність – 53,33 %. Загалом анемія у близько 3,5 разу частіше виявляється у хворих із гострою ЦМВ інфекцією, ніж у хворих без гострої інфекції. Ризик мати гостру ЦМВ інфекцію у 2,97 разу вищий, якщо є анемія. Існує підтверджений прямий зв'язок між маркером і належністю до ґрупи із гострою ЦМВ інфекцією (коефіцієнт асоціації 0,56). Середня кількість еритроцитів у хворих із гострою ЦМВ інфекцією ($3,83 \pm 0,15 \times 10^{12}$/л) була достовірно ($p < 0,01$) менша, ніж у хворих без гострої інфекції ($4,26 \pm 0,05 \times 10^{12}$/л). Така ж закономірність виявлена для гемоґлобіну: середній вміст гемоґлобіну у хворих із гострою ЦМВ інфекцією ($106,17 \pm 5,24$ г/л) був достовірно ($p < 0,01$) меншим, ніж у хворих, у яких не фіксували гострої інфекції ($121,65 \pm 1,87$ г/л). Серед можливих причин виникнення анемії у хворих на СЧВ називають пригнічення еритропоезу внаслідок хронічного запалення чи ниркової недостатності, а також появу антиеритропоетинових антитіл [12–14]. L. M. Butler та ін. [3], вивчаючи причини анемії у хворих на хронічну хворобу нирок, інфікованих ЦМВ, описали пригнічення синтезу, що своєю чергою може призвести до виникнення чи посилення тяжкості анемії.

Лейкопенія, одна з типових лабораторних ознак у хворих на СЧВ, зафіксована у 8 пацієнтів ДҐ та у 17 пацієнтів ҐП. Загалом зменшення кількості лейкоцитів майже у 3,6 разу частіше виявляють у хворих на СЧВ із гострою ЦМВ інфекцією, ніж у хворих без неї (чут-

ливість – 42,11 %, специфічність – 83,17 %, точність – 76,67 %). Ризик мати гостру ЦМВ інфекцію у 2,76 разу вищий у разі лейкопенії. Між маркером і належністю до ґрупи із гострою ЦМВ інфекцією виявлено підтверджений прямий зв'язок (коефіцієнт асоціації 0,56).

Зафіксовано також лейкоцитоз у 15,79 % хворих із гострою ЦМВ інфекцією та у 14,85 % хворих без неї. Чутливість показника для діаґностики гострої інфекції досягає 15,79 %, специфічність – 85,15 %, точність – 74,17 %. Між ознакою і наявністю гострої ЦМВ інфекції виявлено непідтверджений прямий зв'язок (коефіцієнт асоціації 0,04). Середня кількість лейкоцитів у хворих із гострою ЦМВ інфекцією (5,24 ± 0,63x10^9/л) була достовірно ($p < 0,05$) менша, ніж у ґрупі хворих без неї (6,59 ± 0,33x10^9/л).

Лімфопенію зафіксовано у 9 пацієнтів ДҐ та у 21 пацієнта ҐП. Зменшення кількості лімфоцитів у 3,43 разу частіше виявляється у хворих із гострою ЦМВ інфекцією (чутливість показника становить 47,37 %, специфічність – 79,21 %, точність – 74,17 %), ніж у хворих без неї. Ризик виникнення гострої ЦМВ інфекції у 2,7 разу більший у разі лімфопенії. Між лімфопенією і належністю до ґрупи із гострою ЦМВ інфекцією виявлено підтверджений прямий зв'язок (коефіцієнт асоціації 0,55). Збільшення кількості лімфоцитів фіксували у 21,05 % хворих із гострою ЦМВ інфекцією та у 11,88 % хворих без неї. Чутливість показника для діаґностики гострої інфекції становить 21,05 %, специфічність – 88,12 %, точність – 77,50 %. Збільшення кількості лімфоцитів у 1,98 разу частіше фіксували у осіб із гострою ЦМВ інфекцією, ніж у осіб без неї. Виявлено непідтверджений прямий зв'язок між ознакою та належністю до ґрупи із гострою ЦМВ інфекцією (коефіцієнт асоціації 0,33). Середня кількість лімфоцитів у ДҐ (1,29 ± 0,19x10^9/л) достовірно ($p < 0,05$) менша, ніж у ҐП (1,68 ± 0,10x10^9/л).

Збільшення кількості моноцитів у загальному аналізі крові, як одну з гематолоґічних змін за наявності вірусних інфекцій, виявлено лише у 2 пацієнтів ДҐ. Такі ж зміни є і в 4 осіб у ҐП. Отже, чутливість показника для діаґностики гострої інфекції становить 10,53 %, специфічність – 96,04 %, точність – 82,50 %. Моноцитоз у 2,85 разу частіше виявляють у хворих із гострою ЦМВ інфекцією, ніж у осіб без неї. Однак статистично достовірного зв'язку між маркером і належністю до ґрупи з гострою ЦМВ інфекцією не виявлено: непідтверджений прямий зв'язок (коефіцієнт асоціації 0,48). Середня кількість моноцитів у хворих із гострою ЦМВ інфекцією та без неї достовірно не відрізнялася (0,35 ± 0,07x10^9/л, 0,35 ± 0,02x10^9/л відповідно, $p > 0,05$).

У 2 пацієнтів ДҐ та у 11 пацієнтів ҐП виявлено тромбоцитопенію. Чутливість показника для діаґностики гострої інфекції становить 11,11 %, специфічність – 89,00 %, точність – 77,12 %. Проте не фіксували статистично достовірного зв'язку між маркером і належністю до ДҐ (коефіцієнт асоціації 0,01). Збільшення кількості тромбоцитів у загальному аналізі крові виявлено у 5,88 % пацієнтів із гострою ЦМВ інфекцією та у 6,32 % осіб без неї. Чутливість показника для діаґностики гострої інфекції лише 5,88 %, специфічність – 93,68 %, точність – 92,71 %. Проте не знайдено статистично достовірного зв'язку між маркером і належністю до ґрупи із гострою ЦМВ інфекцією (непідтверджений зворотний зв'язок, коефіцієнт -0,04). У ґрупі хворих із гострою ЦМВ інфекцією середня кількість тромбоцитів достовірно ($p < 0,05$) менша, ніж у ґрупі осіб без неї (202,13 ± 16,97x10^9/л; 242,97 ± 9,86x10^9/л).

У ґрупі осіб із гострою ЦМВ інфекцією виявлено прискорення ШОЕ у 15 (78,95 %). Серед пацієнтів без гострої ЦМВ інфекції прискорення ШОЕ фіксували у 62 (61,39 %). Прискорення ШОЕ зафіксовано у 2,36 разу частіше у хворих із гострою ЦМВ інфекцією, ніж у хворих без неї. Чутливість показника для діаґностики гострої інфекції становить 78,95 %, специфічність – 38,61 %, точність – 45,00 %. Проте не виявлено статистично достовірного зв'язку між маркером і належністю до ґрупи із гострою ЦМВ інфекцією (непідтверджений прямий зв'язок, коефіцієнт асоціації 0,40). У ДҐ середнє значення ШОЕ було достовірно ($p < 0,001$) більшим, ніж у ҐП (32,39 ± 3,66 і 21,29 ± 1,37 мм/год відповідно).

Результати досліджень дозволяють стверджувати, що анемія, лейкопенія і лімфопенія частіше трапляються серед хворих на СЧВ із гострою ЦМВ інфекцією.

Аналіз результатів оцінки загального аналізу крові у пацієнтів обох ґруп показав, що середні значення гемоґлобіну, кількості еритроцитів, лейкоцитів, лімфоцитів, тромбоцитів у ґрупі хворих із гострою ЦМВ інфекцією були достовірно меншими, ніж у ґрупі осіб без неї, а значення ШОЕ – достовірно більшим (табл. 2).

Таблиця 2

Середнє значення показників загального аналізу крові у хворих на системний червоний вовчак із гострою цитомеґаловірусною інфекцією (M ± m; *p*)

Показники загального аналізу крові	Середнє значення, M ± m		Достовірність, *p*
	ДҐ	ҐП	
Еритроцити, x10^{12}/л	3,83 ± 0,15	4,26 ± 0,05	<0,01
Гемоґлобін, ґ/л	106,17 ± 5,24	121,65 ± 1,87	<0,01
Лейкоцити, x10^9/л	5,24 ± 0,63	6,59 ± 0,33	<0,05
Лімфоцити, x10^9/л	1,29 ± 0,19	1,68 ± 0,10	<0,05
Моноцити, x10^9/л	0,35 ± 0,07	0,35 ± 0,02	>0,05
Тромбоцити, x10^9/л	202,13 ± 16,97	242,97 ± 9,86	<0,05
ШОЕ, мм/год	32,39 ±3,66	21,29 ± 1,37	<0,001

Серед можливих причин виникнення анемії, лейкопенії, тромбоцитопенії називають пригнічення кісткового мозку чи надмірне руйнування клітин у периферійній крові, спричинене імунними механізмами, вплив імуносупресивних лікарських засобів,

а також значний вплив інфекцій [8, 9]. У 2015 р. E. V. Rozenblyum et al. [11] опублікували результати дослідження 670 педіатричних пацієнтів із СЧВ, вказавши, що у хворих із гострою ЦМВ інфекцією виявляли резистентну до лікування преднізолоном лихоманку, анемію і лімфопенію. Висловлено також припущення, що пряме інфікування CD 34+ клітин-попередників ЦМВ може бути причиною вірусіндукованої мієлосупресії [10]. Японські вчені у 1998 р. описали випадок загострення СЧВ у хворого із тромбоцитопенією, викликане ЦМВ [7].

Другий крок дослідження передбачав визначення окремих показників біохімічного аналізу крові. Вивчали частоти підвищення концентрації креатиніну, ґлюкози, загального білірубіну, загального холестеролу, активності аланінамінотрансферази (АлТ), аспартатамінотрансферази (АсТ), показників ревматоїдного фактора (РФ), С-реактивного білка (С-РП) й титру антистрептолізину (АСЛО) в сироватці крові хворих обох ґруп (табл. 3).

Таблиця 3

Діагностична цінність змін у біохімічному аналізі крові у хворих на системний червоний вовчак із гострою цитомеґаловірусною інфекцією (%; чутливість; специфічність; точність; співвідношення шансів; коефіцієнти; ризик)

Показники біохімічного аналізу крові	Чутливість, %	Специфічність, %	Точність, %	Співвідношення шансів	Коефіцієнт асоціації	Відносний ризик
Збільшення вмісту загального холестеролу	55,56	44,94	46,73	1,02	0,01	1,02
Збільшення вмісту креатиніну	10,53	95,96	82,20	2,79	0,47	2,20
Збільшення вмісту ґлюкози	5,56	96,04	82,36	1,43	0,18	1,34
Збільшення вмісту загального білірубіну	5,26	98,02	83,33	2,75	0,47	2,17
Підвищення активності АсТ	26,32	91,09	80,83	3,65	0,57	2,70
Підвищення активності АлТ	21,05	90,10	79,17	2,43	0,42	2,02
Збільшення вмісту С-РП	57,89	54,46	55,00	1,64	0,24	1,52
Позитивний РФ	44,44	79,21	73,95	3,05	0,51	2,48
Збільшення титру АСЛО	10,53	85,00	73,11	0,67	-0,2	0,71

У 10 пацієнтів ДҐ та у 49 ҐП зафіксовано збільшення вмісту загального холестеролу. Чутливість показника для діагностики гострої інфекції досягає 55,56 %, специфічність – 44,94 %, точність – 46,73 %. Збільшення вмісту загального холестеролу зафіксовано у 1,02 разу частіше у хворих із гострою ЦМВ інфекцією, ніж без неї. Ризик мати гостру ЦМВ інфекцію у випадку збільшення вмісту загального холестеролу в 1,02 разу вищий. Загалом не виявлено підтвердженого зв'язку між збільшенням вмісту загального холестеролу та належністю до ґрупи із гострою ЦМВ інфекцією (коефіцієнт асоціації 0,01). Середній вміст загального холестеролу у хворих на СЧВ із гострою ЦМВ інфекцією був меншим, ніж у пацієнтів без гострої ЦМВ інфекції (5,42 ± 0,32 ммоль/л, 5,61 ± 0,17 ммоль/л відповідно, $p > 0,05$).

У 2 пацієнтів ДҐ та у 4 ҐП зафіксовано збільшення вмісту креатиніну. Чутливість показника для діагностики гострої інфекції становить 10,53 %, специфічність – 95,96 %, точність – 82,20 %. Збільшення вмісту креатиніну зафіксовано у 2,74 разу частіше у хворих із гострою ЦМВ інфекцією, ніж у осіб без неї. Ризик мати гостру ЦМВ інфекцію у разі збільшення вмісту креатиніну у 2,20 разу вищий. Не виявлено зв'язку між збільшенням вмісту креатиніну і належністю до ґрупи із гострою ЦМВ інфекцією (коефіцієнт асоціації 0,47). Середній вміст креатиніну у хворих на СЧВ із гострою ЦМВ інфекцією був більшим, ніж у пацієнтів без гострої ЦМВ інфекції (62,58 ± 5,00 мкмоль/л, 61,70 ± 2,09 мкмоль/л відповідно, $p > 0,05$).

У 1 пацієнта ДҐ та у 4 ҐП фіксували збільшення вмісту ґлюкози. Чутливість показника для діагностики гострої інфекції досягає 5,56 %, специфічність – 96,04 %, точність – 82,36 %. Збільшення вмісту ґлюкози фіксували в 1,43 разу частіше у хворих із гострою ЦМВ інфекцією, ніж у осіб без неї. Ризик мати гостру ЦМВ інфекцію у разі збільшення вмісту ґлюкози в 1,34 разу вищий. Проте не виявлено підтвердженого зв'язку між збільшенням вмісту ґлюкози та належністю до ґрупи із гострою ЦМВ інфекцією (коефіцієнт асоціації 0,18). Середній вміст ґлюкози у хворих на СЧВ із гострою ЦМВ інфекцією був більшим, ніж у осіб без гострої ЦМВ інфекції (4,84 ± 0,19 ммоль/л, 4,79 ± 0,08 ммоль/л відповідно, $p > 0,05$).

У 1 пацієнта ДҐ та у 2 ҐП виявлено збільшення вмісту загального білірубіну. Чутливість показника для діагностики гострої інфекції становить 5,26 %, специфічність – 98,02 %, точність – 83,33 %. Збільшення вмісту загального білірубіну фіксували у 3,65 разу частіше у хворих із гострою ЦМВ інфекцією, ніж у осіб без неї. Ризик мати гостру ЦМВ інфекцію у разі збільшення вмісту загального білірубіну у 2,75 разу вищий. Але ми не виявили підтвердженого зв'язку між збільшенням вмісту загального білірубіну та належністю до ґрупи із гострою ЦМВ інфекцією (коефіцієнт асоціації 0,47). Середній вміст загального білірубіну у хворих на СЧВ із гострою ЦМВ інфекцією був більшим, ніж у осіб без гострої ЦМВ інфекції (14,45 ± 0,86 і 14,02 ± 0,38 мкмоль/л відповідно, $p > 0,05$).

У 5 пацієнтів ДҐ та у 9 ҐП виявлено підвищення активності АсТ. Чутливість показника для діагностики гострої інфекції становить 26,32 %, специфічність – 91,09 %, точність – 80,83 %. Підвищення активності АсТ фіксували у 3,65 разу частіше у хворих із гострою ЦМВ інфекцією, ніж у осіб без неї. Ризик мати гостру

ЦМВ інфекцію у разі підвищення активності АсТ у 2,7 разу вищий. Загалом виявлено підтверджений прямий зв'язок між підвищенням активності АсТ і належністю до ґрупи із гострою ЦМВ інфекцією (коефіцієнт асоціації 0,57). Середній вміст АсТ у хворих на СЧВ із гострою ЦМВ інфекцією був достовірно ($p < 0,05$) більшим, ніж у осіб без гострої ЦМВ інфекції (38,14 ± 7,35 і 23,83 ±1,72 од/л відповідно).

Підвищення активності АлТ виявляли у 2,43 разу частіше у хворих із гострою ЦМВ інфекцією, ніж у осіб без неї. Чутливість показника для діагностики гострої інфекції досягає 21,05 %, специфічність – 90,10 %, точність – 79,17 %. У разі підвищення активності АсТ удвічі більший ризик мати гостру ЦМВ інфекцію. Проте ми не знайшли статистично достовірного зв'язку між маркером і належністю до ґрупи із гострою ЦМВ інфекцією (непідтверджений прямий зв'язок, коефіцієнт асоціації 0,42). Уміст АлТ у хворих на СЧВ із гострою ЦМВ інфекцією був достовірно ($p < 0,05$) більшим, ніж у осіб без неї (38,11 ± 7,72 і 24,61 ± 2,65 од/л відповідно).

У пацієнтів ДҐ зафіксовано збільшення вмісту С-РП у 57,89 %, у ҐП – у 45,54 %. Чутливість показника для діагностики гострої інфекції досягає 57,89 %, специфічність – 54,46 %, точність – 55,00 %. Збільшення вмісту С-РП фіксували в 1,64 разу частіше у хворих із гострою ЦМВ інфекцією, ніж у осіб без неї. Не виявлено статистично достовірного зв'язку між маркером і належністю до ґрупи із гострою ЦМВ інфекцією (непідтверджений прямий зв'язок, коефіцієнт асоціації 0,24). Проте вміст С-РП у хворих на СЧВ із гострою ЦМВ інфекцією був достовірно ($p < 0,05$) більшим, ніж у осіб без гострої ЦМВ (15,53 ± 3,39 і 9,12 ± 1,29 мг/л відповідно).

У 8 пацієнтів ДҐ та 21 ҐП виявлено позитивний показник РФ. Чутливість показника для діагностики гострої інфекції досягає 44,44 %, специфічність – 79,21 %, точність – 73,95 %. Позитивний показник РФ утричі частіше фіксували у хворих із гострою ЦМВ інфекцією, ніж у осіб без неї. Ризик мати гостру ЦМВ інфекцію у випадку позитивного показника РФ у 2,48 разу вищий. Між маркером та належністю до ґрупи із гострою ЦМВ інфекцією виявлено підтверджений прямий зв'язок (коефіцієнт асоціації 0,51).

Титр АСЛО був збільшений лише у 2 хворих на гостру ЦМВ інфекцію та у 15 – без неї. Чутливість показника для діагностики гострої інфекції становить 10,53 %, специфічність – 85,00 %, точність – 73,11 %. Проте не виявлено статистично достовірного зв'язку між показником і гострою ЦМВ інфекцією (непідтверджений обернений зв'язок, коефіцієнт асоціації -0,2). Середній титр АСЛО у хворих із гострою ЦМВ інфекцією та без неї достовірно не відрізнявся (180,59 ± 15,96 і 177,93 ± 11,08 АО відповідно, $p > 0,05$).

Відповідно до отриманих результатів, підвищення активності АсТ та позитивний показник РФ частіше виявляють у хворих із гострою ЦМВ інфекцією.

У ґрупі із гострою ЦМВ інфекцією середня активність АсТ, АлТ і вміст С-РП були достовірно більшими (табл. 4).

Таблиця 4

Середнє значення показників біохімічного аналізу крові у хворих на системний червоний вовчак із гострою цитомеґаловірусною інфекцією (M ± m; *p*)

Показники біохімічного аналізу крові	Середнє значення, M ± m		Достовірність, *p*
	ДҐ	ҐП	
Загальний холестерол, ммоль/л	5,42 ± 0,32	5,61 ± 0,17	>0,05
Креатинін, мкмоль/л	62,58 ± 5,00	61,70 ± 2,09	>0,05
Глюкоза, ммоль/л	4,84 ± 0,19	4,79 ± 0,08	>0,05
Загальний білірубін, мкмоль/л	14,45 ± 0,86	14,02 ± 0,38	>0,05
АсТ, од/л	38,14 ± 7,35	23,83 ± 1,72	<0,05
АлТ, од/л	38,11 ± 7,72	24,61 ± 2,65	<0,05
С-РП, мг/л	15,53 ± 3,39	9,12 ± 1,29	<0,05
АСЛО, АО	180,59 ± 15,96	177,93 ± 11,08	>0,05

Третій крок дослідження полягав у аналізі змін протеїноґрами у хворих на СЧВ (табл. 5).

Таблиця 5

Діагностична цінність змін у протеїноґрамі хворих на системний червоний вовчак із гострою цитомеґаловірусною інфекцією (%; чутливість; специфічність; точність; співвідношення шансів; коефіцієнти; ризик)

Показники протеїноґрами	Чутливість, %	Специфічність, %	Точність, %	Співвідношення шансів	Коефіцієнт асоціації	Коефіцієнт контингенції	Відносний ризик
Гіпопротеїнемія	0,00	95,45	81,55	0,00	-1	-0,08	0,00
Гіпоальбумінемія	61,54	53,85	54,95	1,87	0,30	-	1,71
Зменшення вмісту α_1- глобулінів	0,00	97,44	83,52	0,00	-1	-0,06	0,00
Збільшення вмісту α_2- глобулінів	7,69	76,92	67,03	0,28	-0,57	-	0,32
Збільшення вмісту β- глобулінів	20,00	65,39	58,06	0,58	-0,36	-	0,53
Збільшення вмісту γ-глобулінів	53,85	74,36	71,43	3,38	0,54	-	2,77

Аналіз відхилення у протеїноґрамі хворих на СЧВ показав, що вміст загального білка не зменшився у жодного хворого ДҐ, у ҐП – у чотирьох. Чутливість показника для діаґностики гострої інфекції дорівнює 0,00 %, специфічність – 95,45 %, точність – 81,55 %. Не виявлено зв'язку між показником і належністю до ґрупи із гострою ЦМВ інфекцією: непідтверджений обернений зв'язок (коефіцієнт контингенції -0,08). Проте середній вміст загального білка був більшим у ґрупі хворих із гострою ЦМВ інфекцією, ніж у осіб без неї (72,84 ± 1,16 і 70,32 ± 0,73 ґ/л відповідно, $p < 0,05$).

У 8 пацієнтів ДҐ та у 36 із ҐП зменшився вміст альбуміну. Чутливість показника для діаґностики гострої інфекції становить 61,54 %, специфічність – 53,85 %, точність – 54,95 %. Гіпоальбумінемія частіше трапляється серед хворих із гострою ЦМВ інфекцією, ніж серед осіб без неї. Однак статистично підтвердженого зв'язку між показником і належністю до ґрупи із гострою ЦМВ інфекцією не виявлено (коефіцієнт асоціації 0,30). Середній вміст альбуміну був меншим у ґрупі хворих із гострою ЦМВ інфекцією, ніж у осіб без неї (37,67 ± 1,15 і 37,52 ± 0,72 ґ/л відповідно, $p > 0,05$).

У ДҐ не було пацієнтів зі зменшеним вмістом α_1-ґлобулінів, у ҐП було двоє таких хворих. Чутливість показника для діаґностики гострої інфекції дорівнює 0,00 %, специфічність – 97,44 %, точність – 83,52 %. Проте статистично підтвердженого зв'язку між показником та належністю до ґрупи із гострою ЦМВ інфекцією не виявлено (коефіцієнт контингенції -0,06). Середній вміст α_1-ґлобулінів був більшим у ґрупі хворих без гострої ЦМВ інфекції, ніж у осіб з інфекцією (2,72 ± 0,19 і 2,97 ± 0,0,15 ґ/л відповідно, $p > 0,05$).

У ДҐ лише у 1 хворого зафіксовано збільшення вмісту α_2-ґлобулінів. Такі ж зміни виявлено у 18 пацієнтів ҐП. Чутливість маркера щодо виявлення гострої інфекції становить 7,69 %, специфічність – 76,92 %, точність – 67,03 %. Між маркером і належністю до гострої ЦМВ інфекції виявлено підтверджений обернений зв'язок (коефіцієнт асоціації -0,57). Середній вміст α_2-ґлобулінів був достовірно ($p < 0,05$) більшим у ґрупі пацієнтів без гострої ЦМВ інфекції, ніж із нею (6,47 ± 0,31 ґ/л; 7,40 ± 0,24 ґ/л відповідно).

У 3 хворих ДҐ зафіксовано збільшення вмісту β-ґлобулінів. У ҐП такі зміни виявлено у 27 осіб. Чутливість показника для діаґностики гострої інфекції становить 20,00 %, специфічність – 65,39 %, точність – 58,06 %. Збільшення вмісту β-ґлобулінів частіше трапляється серед хворих без гострої ЦМВ інфекції, ніж серед осіб з інфекцією. Однак статистично підтвердженого зв'язку між показником і належністю до ґрупи із гострою ЦМВ інфекцією не виявлено (коефіцієнт асоціації -0,36). Середній вміст β-ґлобулінів був меншим у ґрупі пацієнтів із гострою ЦМВ інфекцією, ніж без неї 12,42 ± 0,45 ґ/л; 13,05 ± 0,26 ґ/л відповідно, $p > 0,05$).

У 7 хворих ДҐ та у 20 із ҐП виявлено збільшення вмісту γ-ґлобулінів. Чутливість маркера щодо виявлення гострої інфекції становить 53,85 %, специфічність – 74,36 %, а точність – 71,43 %. Збільшення вмісту γ-ґлобулінів у 2,77 разу частіше виявляють у ґрупі хворих із гострою ЦМВ інфекцією. Отримана інформація свідчить про підтверджений прямий зв'язок між збільшенням вмісту γ-ґлобулінів і належністю до ґрупи із гострою ЦМВ інфекцією (коефіцієнт асоціації 0,54). Середній вміст γ-ґлобулінів був достовірно ($p < 0,01$) більшим у ґрупі хворих із гострою ЦМВ інфекцією, ніж у осіб без інфекції (16,91 ± 0,96 і 13,36 ± 0,46 ґ/л відповідно) (табл. 6).

Таблиця 6

Середнє значення показників протеїноґрами у хворих на системний червоний вовчак із гострою цитомеґаловірусною інфекцією (M ± m; *p*)

Показники протеїноґрами, ґ/л	Середнє значення, M ± m		Достовірність, *p*
	ДҐ	ҐП	
Загальний білок	72,84 ± 1,16	70,32 ± 0,73	<0,05
Альбумін	37,67 ± 1,15	37,52 ± 0,72	>0,05
α_1 –ґлобуліни	2,72 ± 0,19	2,97 ± 0,15	>0,05
α_2-ґлобуліни	6,47 ± 0,31	7,40 ± 0,24	<0,05
β-ґлобуліни	12,42 ± 0,45	13,05 ± 0,26	>0,05
γ-ґлобуліни	16,91 ± 0,96	13,36 ± 0,46	<0,01

Четвертий крок дослідження полягав у аналізі показників специфічних імунолоґічних досліджень у хворих на СЧВ (табл. 7, 8).

Таблиця 7

Діаґностична цінність імунолоґічних змін у хворих на системний червоний вовчак із гострою цитомеґаловірусною інфекцією (%; чутливість; специфічність; точність; співвідношення шансів; коефіцієнти; ризик)

Імунолоґічні показники	Чутливість, %	Специфічність, %	Точність, %	Співвідношення шансів	Коефіцієнт асоціації	Коефіцієнт контингенції	Відносний ризик
LE-клітини	47,37	77,23	72,50	3,05	0,51	-	2,48
Збільшення титру dsDNA	100,00	20,20	33,05	-	1	0,20	-
Збільшення титру ANA	76,47	21,74	30,29	0,90	-0,05	-	0,92
Збільшення титру антифосфоліпідних антитіл IgM	33,33	90,48	83,33	4,75	0,65	-	3,5
Збільшення титру антифосфоліпідних антитіл IgG	0,00	79,07	69,37	0	-1,00	-0,18	0
Зменшення показника загального комплементу	87,50	41,67	50,00	5	0,67	-	1,04

У 9 хворих ДҐ та у 23 із ҐП зафіксовано наявність LE-клітин. Чутливість маркера щодо виявлення гострої інфекції становить 47,37 %, специфічність – 77,23 %, а точність – 72,50 %. LE-клітини майже втричі виявляють хворих із гострою ЦМВ інфекцією. Існує підтверджений прямий зв'язок між маркером і належністю до ґрупи з гострою ЦМВ інфекцією (коефіцієнт асоціації 0,51).

У всіх хворих із гострою ЦМВ інфекцією зафіксовано збільшення титру антитіл до двоспіральної ДНК. Такі ж зміни зафіксовано у 79 хворих без гострої інфекції. Чутливість маркера щодо виявлення гострої інфекції становить 100,0 %, специфічність – 20,20 %, точність – 33,05 %. Однак статистично достовірного зв'язку між маркером і належністю до ґрупи із гострою ЦМВ інфекцією не виявлено (непідтверджений прямий зв'язок, коефіцієнт континґенції 0,20). Середній титр антитіл до двоспіральної ДНК у хворих ДҐ був достовірно ($p < 0,01$) більшим, ніж у ҐП (58,50 ± 5,51 і 38,68 ± 3,10 МО/мл відповідно) .

Збільшення титру ANA виявлено у 13 хворих ДҐ та у 72 – ҐП. Чутливість маркера щодо виявлення гострої інфекції становить 76,47 %, специфічність – 21,74 %, точність – 30,29 %. Отримані результати свідчать про непідтверджений зворотний зв'язок між маркером і належністю до ґрупи із гострою ЦМВ інфекцією (коефіцієнт асоціації -0,05). Середній титр ANA був більшим серед хворих із гострою ЦМВ інфекцією, ніж у ґрупі без інфекції (3,47 ± 0,68 і 2,56 ± 0,26 відповідно, $p > 0,05$).

Збільшення титру антифосфоліпідних антитіл IgM виявлено у 50,0 % хворих ДҐ та у 10,53 % – ҐП. Збільшення титру антифосфоліпідних антитіл IgM у 4,75 разу частіше фіксували у хворих із гострою ЦМВ інфекцією, ніж без неї (чутливість – 33,33 %, специфічність – 90,48 %, точність – 83,33 %). Виявлено підтверджений прямий зв'язок між маркером і належністю до ґрупи із гострою ЦМВ інфекцією (коефіцієнт асоціації 0,65). Середній титр антифосфоліпідних антитіл IgM у хворих із гострою ЦМВ інфекцію був більшим, ніж у ґрупі без інфекції (11,64 ± 5,74 і 7,03 ± 1,24 МО/мл відповідно, $p > 0,05$).

У жодного хворого із гострою ЦМВ інфекцією не зафіксовано збільшення титру антифосфоліпідних антитіл IgG. У ґрупі без гострої інфекції такі зміни зафіксовано у 9 осіб. Чутливість маркера щодо виявлення гострої інфекції становить 0,00 %, специфічність – 79,07 %, точність – 69,37 %. Однак статистично достовірного зв'язку між маркером і належністю до ґрупи із гострою ЦМВ інфекцією не виявлено (непідтверджений обернений зв'язок, коефіцієнт континґенції -0,18). Середній титр антифосфоліпідних антитіл IgG у пацієнтів із ДҐ був меншим, ніж у ҐП (4,81 ± 0,68 і 5,63 ± 1,08 МО/мл відповідно, $p > 0,05$).

Зменшення показника загального комплементу виявлено у 7 хворих із гострою ЦМВ інфекцією та у 21 без інфекції. Чутливість маркера щодо виявлення гострої інфекції становить 87,50 %, специфічність – 41,67 %, точність – 50,00 %. Зменшення показника загального комплементу у 5 разів частіше трапляються у хворих із гострою ЦМВ інфекцією, ніж у осіб без інфекції. Констатовано підтверджений прямий зв'язок між маркером і належністю до ґрупи з гострою ЦМВ інфекцією (коефіцієнт асоціації 0,67). Середній показник загального комплементу в ґрупі хворих із гострою ЦМВ інфекцією був достовірно ($p < 0,01$) меншим, ніж у ґрупі без інфекції (30,75 ± 5,68 і 54,8 ± 4,30 відповідно).

Таблиця 8

Середнє значення деяких імунологічних показників у хворих на системний червоний вовчак із гострою цитомеґаловірусною інфекцією (M ± m; *p*)

Імунологічні показники	Середнє значення, M ± m		Достовірність, *p*
	ДҐ	ҐП	
Anti-dsDNA, МО/мл	58,50 ± 5,51	38,68 ± 3,06	<0,01
ANA	3,47 ± 0,68	2,56 ± 0,26	>0,05
Антифосфоліпідні IgM, МО/мл	11,64 ± 5,74	7,03 ± 1,24	>0,05
Антифосфоліпідні IgG, МО/мл	4,81 ± 0,68	5,63 ± 1,08	>0,05
Загальний комплемент	30,75 ± 5,68	54,8 ± 4,30	<0,01

П'ятий крок дослідження присвячено вивченню констеляцій лабораторних показників крові у хворих на СЧВ із гострою ЦМВ інфекцією та їх діаґностичної цінності (табл. 9).

Таблиця 9

Діаґностична цінність констеляцій лабораторних показників (лейкопенія, лімфопенія) у хворих на системний червоний вовчак із гострою цитомеґаловірусною інфекцією (%) (%; співвідношення шансів; точність; коефіцієнти; ризики; проґноз)

Діаґностичні цінності лабораторних показників	Цінність
Чутливість	73,68 %
Специфічність	66,34 %
Співвідношення шансів	5,51
Точність	67,50 %
Коефіцієнт асоціації	0,69
Ризик мати гостру ЦМВ інфекцію за наявності симптомів	0,29
Ризик мати гостру ЦМВ інфекцію за відсутності симптомів	0,07
Відносний ризик	4,20
Абсолютне зменшення ризику	0,22
Відносне зменшення ризику	0,76
Проґностична цінність позитивного результату	29,17 %
Проґностична цінність неґативного результату	93,06 %

Враховуючи найбільші показники чутливості, специфічності та коефіцієнт асоціації, визначали констеляцію лабораторних змін у хворих на СЧВ, найбільш асоційованих із гострою ЦМВ інфекцією. Лейкопенію і лімфопенію виявлено у 73,68 % хворих зі збільшенням титру IgM до ЦМВ, а у 66,34 % хворих без гострої ЦМВ інфекції такого поєднання показників не спостерігали (чутливість 73,68 %, специфічність 66,34 %, точність 67,50 %, коефіцієнт асоціації 0,69). Поєднання лейкопенії і лімфопенії у хворих на СЧВ дає змогу правильно передбачити наявність гострої ЦМВ інфекції у 67,50 %. Збільшення титру IgM до ЦМВ у 5 разів поширеніше серед хворих із поєднанням названих вище симптомів (співвідношення шансів 5,51). Проґностична цінність позитивного результату, тобто наявність гострої ЦМВ інфекції у хворих із лейкопенією та лімфопенією становить 29,17 %, а відсутність цих двох симптомів у 93,06 % свідчить про відсутність гострої ЦМВ інфекції.

Висновки. Анемія, лейкопенія, лімфопенія, збільшенням вмісту γ-ґлобулінів і титру антитіл до дволспіральної дезоксирибонуклеїнової кислоти, зменшення показника комплементу є лабораторними маркерами гострої цитомеґаловірусної інфекції у хворих на системний червоний вовчак. Виявлено констеляцію показників, які мають найбільші показники чутливості, специфічності та коефіцієнт асоціації із наявністю гострої цитомеґаловірусної інфекції, а саме: лейкопенія та лімфопенія. Врахування наявності цих показників у хворих на системний червоний вовчак дозволить сформувати ґрупи ризику гострої цитомеґаловірусної інфекції, а відтак дообстежити пацієнтів і обрати правильну тактику лікування.

Список літератури

1. Андрерс Альбом, Стефан Норрел. 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. (Andrers 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.) (Russian).
2. Извекова ИЯ, Михайленко МА, Краснова ЕИ. Цитомегаловирусная инфекция в практике врача: современный алгоритм диагностики и лечения. Лечащий врач. 2018;04:90–95 (Izvekova IY, Myhajlenko MA, Krasnova EI. Cytomegalovirus in practice of the doctor: modern algorithm of diagnostics and treatment. Lechachyj vrach 2018;04:90-95). (Russian).
3. Butler LM, Dzabic M, Bakker F, Davoudi B, Jeffery H, Religa P et al. Human cytomegalovirus inhibits erythropoietin production. J Am Soc Nephrol. 2014;25(8):1669-1678. https://doi.org/10.1681/ASN.2013101125
4. Costa-Reis P, Nativ S, Isgro J, Rodrigues T, Yildirim-Toruner C, Starr A et al. Major infections in a cohort of 120 patients with juvenile-onset systemic lupus erythematosus. Clin Immunol. 2013;149(3):442-449. https://doi.org/10.1016/j.clim.2013.08.009
5. Dolcino M, Puccetti A, Barbieri A, Bason C, Tinazzi E, Ottria A et al. Infections and autoimmunity: role of human cytomegalovirus in autoimmune endothelial cell damage. Lupus. 2015;24(4-5):419-432. https://doi.org/10.1177/0961203314558677
6. Dupont L, Reeves MB. Cytomegalovirus latency and reactivation: Recent insights into an age old problem. Rev Med Virol. 2016;26(2):75-89. https://doi.org/10.1002/rmv.1862
7. Hayashi T, Lee S, Ogasawara H, Sekigawa I, Iida N, Tomino Y et al. Exacerbation of systemic lupus erythematosus related to cytomegalovirus infection. Lupus. 1998;7(8):561-564. https://doi.org/10.1191/096120398678920596
8. Hepburn AL, Narat S, Mason JC. The management of peripheral blood cytopenias in systemic lupus erythematosus. Rheumatology (Oxford). 2010;49(12):2243-2254. https://doi.org/10.1093/rheumatology/keq269
9. Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson JL, Loscalzo J. et al. Harrison's Principles of Internal Medicine: 19 ed. McGraw Hill Professional, 2015;1,2. 3000 p.
10. Movassagh M, Gozlan J, Senechal B, Baillou C, Petit JC, Lemoine FM. Direct infection of CD34+ progenitor cells by human cytomegalovirus: evidence for inhibition of hematopoiesis and viral replication. Blood. 1996;88(4):1277-1283. https://doi.org/10.1182/blood.V88.4.1277.bloodjournal8841277
11. Rozenblyum EV, Levy DM, Allen U, Harvey E, Hebert D, Silverman ED. Cytomegalovirus in pediatric systemic lupus erythematosus: prevalence and clinical manifestations. Lupus. 2015;24(7):730-735. https://doi.org/10.1177/0961203314565443
12. Schett G, Firbas U, Füreder W, Hiesberger H, Winkler S, Wachauer D et al. Decreased serum erythropoietin and its relation to antierythropoietin antibodies in anaemia of systemic lupus erythematosus. Rheumatology (Oxford). 2001;40(4):424-431. https://doi.org/10.1093/rheumatology/40.4.424
13. Schur PH, Berliner N. Hematological manifestations of systemic lupus erythematosus in adults. USA: Up To Date, 2012.
14. Voulgarelis M, Kokori SI, Ioannidis JP, Tzioufas AG, Kyriaki D, Moutsopoulos HM. Anaemia in systemic lupus erythematosus: aetiological profile and the role of erythropoietin. Ann Rheum Dis. 2000;59(3):217-222. https://doi.org/10.1136/ard.59.3.217

Стаття надійшла до редакції журналу 28.11.2019 р.

Діагностична цінність лабораторних маркерів гострої цитомеґаловірусної інфекції у хворих на системний червоний вовчак

У. О. Абрагамович, О. О. Абрагамович, С. І. Гута, Л. В. Циганик, О. Т. Романюк

Вступ. Системний червоний вовчак (СЧВ) – одна із важливих медико-соціальних проблем, оскільки найчастіше трапляється у людей молодого віку, супроводжується різноманітними поліорґанними ураженнями та клінічними проявами, які часто призводять до інвалідизації і загрожують життю. Тактика лікування хворих на СЧВ без і в поєднанні з гострою ЦМВ інфекцією кардинально відрізняється, але відповідні аналізи вимагають досить багато часу, є дороговартісними, що не дає змоги робити їх усім хворим, які мають відхилення у лабораторних показниках крові й потребують зміни лікування. Визначення діаґностичної цінності показників лабораторних досліджень крові, а відтак виявлення ґруп ризиків щодо наявності гострої ЦМВ інфекції допоможе оптимізувати роботу з цією катеґорією хворих.

Мета. З'ясувати діаґностичну цінність лабораторних маркерів гострої цитомеґаловірусної інфекції у хворих на системний червоний вовчак.

Матеріали й методи. У дослідження залучено 120 хворих (105 жінок (87,50 %) і 15 чоловіків (12,50 %) віком від 18 до 69 років (середній вік 39,38 ± 12,4 року)), які лікувалися у ревматологічному відділі КНП ЛОР «Львівська обласна клінічна лікарня» у 2013–2016 рр. Окрім рутинних обстежень, хворим визначали ЦМВ інфекції через виявлення антитіл IgM та IgG до вірусу в сироватці крові. Залежно від виявлення збільшеного титру антитіл до ЦМВ всіх пацієнтів поділили на дві ґрупи: 19 осіб (15,80 %) із гострою (збільшений титр IgM та виявлення дезоксирибонуклеїнової кислоти вірусу у крові та/або сечі) ЦМВ інфекцією (дослідна ґрупа (ДҐ), із яких 18 жінок і 1 чоловік віком від 19 до 53 років (середній вік 38,37 ± 2,80 року), та 101 особа (84,20 %) без гострої ЦМВ (титр IgM у межах норми) інфекції (ґрупа порівняння (ҐП)).

Статистичний аналіз проводили з підрахунком шансів з'ясувати фазу інфікування ЦМВ хворих на СЧВ, використовуючи маркер, який можна виявити під час первинного обстеження. Достовірну вірогідність гострої фази інфікування визначали за допомогою показників чутливості, специфічності й точності. Визначено також співвідношення шансів, коефіцієнт асоціації (чи континґенції), відносний ризик, абсолютне та відносне зниження ризику, проґностичну цінність позитивного результату, проґностичну цінність неґативного результату. Зв'язок між гострою ЦМВ інфекцією та ознакою вважали підтвердженим за умов перевищення за модулем коефіцієнтом асоціації 0,5 (або 0,3 для коефіцієнта континґенції).

Результати. Аналіз результатів оцінювання загального аналізу крові у пацієнтів обох ґруп показав, що анемію, лейкопенію і лімфопенію частіше виявляють серед хворих на СЧВ із гострою ЦМВ інфекцією. Середні значення гемоґлобіну, кількості еритроцитів, лейкоцитів, лімфоцитів, тромбоцитів у ґрупі пацієнтів із гострою ЦМВ інфекцією були достовірно меншими, ніж у ґрупі хворих без неї, а значення ШОЕ – достовірно більшим.

Відповідно до отриманих результатів аналізу деяких показників біохімічного аналізу крові, підвищення активності АсТ та позитивний показник РФ частіше виявляють у хворих із гострою ЦМВ інфекцією. У ґрупі з гострою ЦМВ інфекцією середня активність АсТ, АлТ і вміст С-РП були достовірно більшими.

Існує підтверджений прямий зв'язок між збільшенням вмісту α_2- ґлобулінів і γ-ґлобулінів і належністю до ґрупи із гострою ЦМВ інфекцією.

LE-клітини майже втричі частіше виявляють у хворих із гострою ЦМВ інфекцією. Середній титр антитіл до двоспіральної ДНК, ANA, антифосфоліпідних антитіл IgM у хворих ДҐ достовірно більший, а середній титр антифосфоліпідних антитіл IgG менший, ніж у ҐП.

Зменшення показника загального комплементу у 5 разів частіше фіксували у хворих із гострою ЦМВ інфекцією, ніж у осіб без неї.

Лейкопенію і лімфопенію виявлено у 73,68 % хворих за збільшенням титру IgM до ЦМВ, а у 66,34 % хворих без гострої ЦМВ інфекції такого поєднання показників не спостерігали (чутливість 73,68 %, специфічність 66,34 %, точність 67,50 %, коефіцієнт асоціації 0,69). Поєднання лейкопенії і лімфопенії у хворих на СЧВ дає змогу правильно передбачити наявність гострої ЦМВ інфекції у 67,50 %.

Висновки. Анемія, лейкопенія, лімфопенія, збільшення вмісту γ-ґлобулінів і титру антитіл до двоспіральної дезоксирибонуклеїнової кислоти, зменшення показника комплементу є лабораторними маркерами гострої цитомеґаловірусної інфекції у хворих на системний червоний вовчак. Виявлено констеляцію показників, які мають найбільші показники чутливості, специфічності та коефіцієнт асоціації із наявністю гострої цитомеґаловірусної інфекції, а саме: лейкопенія та лімфопенія. Врахування наявності цих показників у хворих на системний червоний вовчак дозволить сформувати ґрупи ризику гострої цитомеґаловірусної інфекції, а відтак дообстежити пацієнтів і обрати правильну тактику лікування.

Ключові слова: системний червоний вовчак, цитомеґаловірус, вірус М. Е. Епштейна – І. Барр, гематологічні порушення.

Diagnostic Value of the Laboratory Markers of Acute Cytomegalovirus Infection in Patients with Systemic Lupus Erythematosus

U. Abrahamovych, O. Abrahamovych, S. Guta, L. Thyhanyk, O. Romaniuk

Introduction. Systemic lupus erythematosus (SLE) is one of the major medical and social problems, as it is most commonly seen in young people, accompanied by a variety of multiple organ lesions and clinical manifestations that often lead to disability and threaten life. The tactics of treating patients with SLE without and in combination with acute CMV infection are radically different, but appropriate tests are time-consuming, costly, which makes it impossible for all patients who have abnormalities in laboratory blood counts and need treatment changes. Determining the diagnostic value of laboratory blood tests and, therefore, identifying risk groups for acute CMV infection will help optimize work with this category of patients.

The aim of the study. To determine the diagnostic value of laboratory markers of acute cytomegalovirus infection in patients with systemic lupus erythematosus.

Materials and methods. The study involved 120 patients (15 men (12.50 %) and 105 women (87.50 %) aged 18 to 69 years (mean age 39.38 ± 12.4 years)) who were treated in the rheumatology department of Communal Nonprofit Enterprise of LvivRegional Council "Lviv Regional Clinical Hospital" in 2013-2016. In addition to routine examinations, patients were diagnosed with CMV infection by detecting IgM and IgG antibodies to the serum virus. Depending on the detection of increased titer of antibodies to CMV, all patients were divided into two groups: 19 people (15.80%) with acute (increased IgM titer and detection of deoxyribonucleic acid virus in the blood and / or urine) CMV infection (experimental group, EG) of which 18 women and 1 man aged 19 to 53 years (mean age 38.37 ± 2.80 years) and 101 individuals (84.20 %) without acute CMV (normal IgM titer) infection (comparison group (CG)).

Statistical analysis was performed to calculate the chances of detecting the CMV infection phase of SLE patients using a marker that can be detected during the initial examination. The plausible likelihood of an acute phase of infection was determined by sensitivity, specificity, and accuracy. The odds ratio, the coefficient of association (or contingency), the relative risk, the absolute and relative risk reduction, the pronostic value of the positive result, the pronostic value of the negative result are also determined. The association between acute CMV infection and the trait was considered to be confirmed by an association coefficient of 0.5 (or 0.3 for the contingency factor).

Results. Analysis of the results of the evaluation of the total blood test in patients of both groups showed that anemia, leukopenia and lymphopenia are more often found among patients with SLE with acute CMV infection, as well as average values of hemoglobin, the number of erythrocytes, leukocytes, lymphocytes and lymphocytes were significantly smaller than in the group of patients without it, and the ESR values were significantly higher.

According to the results of the analysis of some indices of blood biochemical analysis, the increase in the activity of AST and the positive index of RF are more often found in patients with acute CMV infection, and in the group with acute CMV infection, the average activity of AST, AlT and C-RP content were significantly bigger.

A direct correlation between the increase in α_2- globulin and γ-globulin content and belonging to a group with acute CMV infection was confirmed.

LE cells almost thrice detect patients with acute CMV infection. The average titer of antibodies to double-stranded DNA, ANA, antiphospholipid IgM antibodies in EG patients was significantly higher, and the average titer of antiphospholipid IgG antibodies was lower than that of CG.

The reduction in the overall complement rate is 5 times more likely to occur in patients with acute CMV infection than in individuals without infection.

Leukopenia and lymphopenia were detected in 73.68 % of patients with an increase in IgM titer to CMV, and in 66.34 % of patients without acute CMV, no combination of these indicators was observed (sensitivity 73.68 %, specificity 66.34 %, accuracy 67.50 %, the association coefficient is 0.69). The combination of leukopenia and lymphopenia in SLE patients can correctly predict the presence of acute CMV infection at 67.50 %.

Conclusions. Anemia, leukopenia, lymphopenia, increase in γ-globulin content, increase in antibody titer to two-helical deoxyribonucleic acid, decrease in complement rate are laboratory markers of acute cytomegalovirus infection in patients with systemic lupus erythematosus. A constellation of indicators was found to have the highest sensitivity, specificity, and association coefficient with the presence of acute cytomegalovirus infection, namely: leukopenia and lymphopenia. Considering the presence of these indicators in patients with systemic lupus erythematosus will allow to form groups of risk of acute cytomegalovirus infection, and therefore to examine the patient and to choose the right tactics of treatment.

Keywords: systemic lupus erythematosus, cytomegalovirus, ME Epstein-I Barr virus, hematologic disorders.

УДК 616.831:616.8–009.884

К. В. Шевченко-Бітенський
ДУ «Український науково-дослідний інститут медичної реабілітації та курортології МОЗ України», м. Одеса

Особливості соціального функціонування хворих із судинною деменцією, ускладненою галюцинаторно-параноїдними розладами

Вступ. Сучасні соціально-демоґрафічні процеси характеризуються збільшенням частки осіб похилого та старечого віку в популяціях різних країн [13]. Результати вітчизняних і зарубіжних досліджень підтверджують високу поширеність тяжких коґнітивних розладів серед осіб старших вікових ґруп [7, 13]. Епідеміолоґічні дослідження свідчать, що поширеність деменції у людей похилого віку залежно від вікової ґрупи коливається від 5,0 до 15,0 %. Сьогодні у світі 24,3 млн людей із деменцією [4, 11, 13]. Щорічно додається 4,6 млн нових випадків захворювання. Проґнози експертів ВООЗ невтішні: до 2040 р. кількість хворих із деменцією сягне 81,1 млн [4, 7,13].

Медичне, соціальне, психолоґічне значення деменцій зумовлюється вираженим зниженням автономності й дефіцитом функціонування хворих, залученням до проблем їхнього психічного страждання найближчого оточення [8, 12]. Неґативний вплив некоґнітивних психопатолоґічних симптомів на соціальну активність хворих підтверджують багато авторів [1, 2, 9]. Вивчення тягаря деменції показало, що та опосередковано впливає на функціонування і якість життя осіб, які доглядають за хворими (керґіверів), створює стресоґенне, етичне, фізичне, економічне навантаження на сім'ю хворого [5–7].

Зростання поширеності тяжких коґнітивних розладів у популяціях, залучення великої кількості осіб працездатного віку до медичних, економічних, психолоґічних і соціальних проблем, асоційованих із деменціями, зниження соціального функціонування (СФ) та якості життя пацієнтів, а також брак проґрам комплексної допомоги особам із деменціями та їхнім сім'ям актуалізують дослідження показників СФ пацієнтів із судинною деменцією (СД), ускладненою галюцинаторно-параноїдними розладами (ГПР).

Мета дослідження. З'ясувати особливості соціального функціонування пацієнтів із судинною деменцією, ускладненою галюцинаторно-параноїдними розладами.

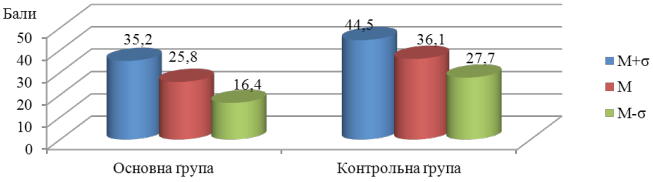
Матеріали й методи дослідження. Вивчали особливості СФ хворих із СД, отримавши письмову згоду на комплексне обстеження згідно з принципами Гельсінкської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину, відповідних законів України та міжнародних актів. Дослідження в КУ «Одеська обласна психіатрична лікарня № 2» на вибірці 75 пацієнтів (68,0 % жінок і 32,0 % чоловіків, середній вік 68,6 ± 7,3 року) з СД зі змішаною кірково-підкірковою дисфункцією, ускладненою ГПР – F01.3 (1-2) (основна ґрупа). До контрольної ґрупи увійшли 63 пацієнти (53,9 % жінок і 46,1 % чоловіків, вік 67,2 ± 5,1 року) з СД зі змішаною кірково-підкірковою дисфункцією, без психотичних розладів – F01.3.

У дослідженні використовували комплексний підхід, що реалізовувався за допомогою клінічно-психопатолоґічного методу, а також психометричні шкали: шкала ґлобального функціонування (Global Assessment Functionally) (GAF)); шкала обмеження життєдіяльності (Psychiatric Disability Assessment Schedule – WHO (DAS)); Брістольська шкала активності в повсякденному житті (Bristol activity Daily Life Scale) (BADL)); шкала структурованого інтерв'ю «Оцінка ресурсу сімейної підтримки пацієнта»; шкала поведінкових розладів (Behavioral Pathology in Alzheimer Disease) (BEHAVE -AD)) [3, 10, 14].

Результати дослідження опрацьовували математично-статистичним методом, який включав процедури описової статистики (відсотки (%), середня арифметична (M), стандартна похибка середньої арифметичної (m)), порівняльної статистики (t-критерій, метод кореляційного аналізу К. Пірсона *r*), а також метод послідовного статистичного аналізу (обчислення діаґностичних коефіцієнтів (ДК) та мір інформативності (MI)). Статистичну обробку інформації проводили з використанням пакета комп'ютерних програм Excel і STATISTICA Application, Version 10.0.1011.0, Statsoft Inc., 2017.

© Шевченко-Бітенський К. В., 2019

Результати дослідження та їх обговорення. Особливості ґлобального СФ хворих із СД, ускладненою ГПР, вивчали у порівнянні з контрольною ґрупою за допомогою шкали GAF (див. рисунок 1).



Особливості СФ у хворих із СД, ускладненою психотичними ГПР.

Аналіз ґлобального СФ показав, що у хворих із СД, ускладненою ГПР, середнє значення ґлобального СФ становить 25,8 ± 9,4 бала (16,4–35,2) ($p < 0,05$) і характеризується погіршенням функціонування у соціальній і професійній сферах у межах від вираженого погіршення до потреби в спостереженні для підтримання мінімальної особистої життєдіяльності.

У хворих із СД без психотичних розладів середнє значення ґлобального СФ становить 36,1 ± 8,4 бала (27,7–44,5) ($p < 0,05$) і характеризується погіршенням функціонування в соціальній і професійній сферах у межах від серйозного погіршення до нездатності функціонувати в деяких сферах життєдіяльності.

За допомогою шкали DAS визначено основні чинники обмеження життєдіяльності хворих із СД, ускладненою ГПР (табл. 1).

Таблиця 1

Чинники обмеження життєдіяльності хворих із судинною деменцією, ускладненою галюцинаторно-параноїдними розладами (M ± m%, *p*)

Чинники обмеження життєдіяльності	Основна ґрупа	Контрольна ґрупа
	M ± m%, *p*	
Шкала «Загальні поведінкові дисфункції»		
Самообслуговування	46,7 ± 6,7	36,5 ± 3,2
Інтереси та зайнятість	64,0 ± 8,8	60,3 ± 5,3
Діяльність у сім'ї та побуті	58,7 ± 8,0	47,6 ± 4,2
Спілкування та ізоляція	72,0 ± 9,9 **	53,9 ± 4,7
Шкала «Виконання соціальних ролей»		
Участь у домашніх справах	54,7 ± 7,6 *	42,9 ± 3,7
Виконання сімейної ролі	56,0 ± 7,8 *	44,4 ± 3,8
Виконання подружніх обов'язків	52,0 ± 7,2	47,6 ± 4,2
Виконання подружніх обов'язків поза шлюбом	20,0 ± 3,3	17,5 ± 1,7
Виконання батьківських обов'язків	70,7 ± 9,8 **	53,9 ± 4,7
Соціальні контакти	74,7 ± 10,1 **	55,6 ± 4,9
Виконання професійної ролі 1	8,0 ± 2,0	6,3 ± 0,6
Виконання професійної ролі 2	74,7 ± 10,1	69,8 ± 6,2
Зацікавленість і поінформованість	68,0 ± 9,4	65,1 ± 5,7
Поведінка в нестандартних і складних умовах	74,7 ± 10,1 *	58,7 ± 5,1

Примітки: * – відмінності статистично достовірні за $p < 0,05$; ** – відмінності статистично достовірні за $p < 0,01$.

Згідно з результатами вивчення чинників обмеження життєдіяльності хворих із СД, ускладненою ГПР, можна констатувати, що хворі основної ґрупи порівняно з хворими контрольної ґрупи мали значні порушення функції життєдіяльності. У цій ґрупі спостерігалося зниження функції спілкування (низький рівень соціальних контактів, комунікаційних умінь і готовності до спілкування аж до ізоляції тощо) (72,0 %, $p < 0,01$), тоді як у хворих контрольної ґрупи дисфункція спілкування спостерігалась у 53,9 % випадків ($p < 0,01$).

У 54,7 % пацієнтів основної ґрупи фіксували знижену ефективність і активність участі в домашніх справах (низька ефективність і активність участі у прийнятті сімейних рішень, у спілкуванні з близькими родичами і рідними, у спільних соціальних і побутових (домашніх) справах тощо) ($p < 0,05$), у контрольній ґрупі дисфункція участі в домашніх справах спостерігалась у 42,9 % випадків ($p < 0,05$).

У більшості пацієнтів основної ґрупи (56,0 %) наявність ГПР впливала на якість і активність участі у виконанні сімейної ролі (відсутність потреби в емоційних взаєминах з рідними, у спілкуванні з ними, в увазі та взаємопідтримці), тоді як у хворих контрольної ґрупи дисфункція виконання сімейної ролі спостерігалась у вірогідно меншій кількості випадків (44,4 %, $p < 0,05$).

У 70,7 % хворих основної ґрупи реєстрували погіршення якості й активності участі у виконанні батьківських обов'язків (низька зацікавленість життям дітей, відсутність потреби в турботі про дітей, у спільному проведенні часу, в участі в інтересах дітей тощо), тоді як у контрольній ґрупі дисфункція виконання батьківських обов'язків спостерігається рідше (53,9 %, $p < 0,01$).

У більшості пацієнтів основної ґрупи (74,7 %) ГПР впливали на потребу і ефективність соціальних контактів (труднощі у спілкуванні, спричинені конфліктністю, низькими комунікативними можливостями і низькою потребою у спілкуванні), а також на ефективність поведінки в нестандартних і складних умовах (низька ефективність поведінки в нестандартних і складних умовах, що вимагають активних, цілеспрямованих і адекватних дій). У контрольній ґрупі дисфункція соціальних контактів спостерігалась у 55,6 % випадків ($p < 0,01$).

Аналіз інформативності виділених за допомогою шкали DAS чинників обмеження життєдіяльності хворих основної ґрупи зі СД ($p < 0,05$ і $p < 0,01$), порівняно з хворими зі СД контрольної ґрупи представлений у табл. 2.

За результатами статистичного аналізу, представленого в табл. 2, найбільш інформативними чинниками обмеження життєдіяльності хворих із СД, ускладненою ГПР, є:

- дисфункція соціальних контактів (ДК = - 1,28, МІ = 0,12, за $p < 0,01$);
- дисфункція у спілкуванні (ДК = - 1,25, МІ = 0,11, за $p < 0,01$);
- дисфункція у виконанні батьківських обов'язків (ДК = - 1,17, МІ = 0,10, за $p < 0,02$);

- дисфункція участі в домашніх справах (ДК = - 1,06, МІ = 0,10, за $p < 0,05$);
- дисфункція поведінки в нестандартних і складних умовах (ДК = - 1,04, МІ = 0,10, за $p < 0,02$);
- дисфункція у виконанні сімейної ролі (ДК = - 1,00, МІ = 0,10, за $p < 0,05$).

Таблиця 2

Діагностичні коефіцієнти та інформативність чинників обмеження життєдіяльності хворих із судинною деменцією, ускладненою галюцинаторно-параноїдними розладами

Чинники обмеження життєдіяльності	Оцінка вираженості (бали)	ДК *	МІ**
Дисфункція у соціальних контактах	≥3	-1,28	0,12
Дисфункція у спілкуванні	≥3	-1,25	0,11
Дисфункція у виконанні батьківських обов'язків	≥3	-1,17	0,10
Дисфункція участі в домашніх справах	≥3	-1,06	0,10
Дисфункція поведінки в нестандартних і складних умовах	≥3	-1,04	0,10
Дисфункція у виконанні сімейної ролі	≥3	-1,00	0,10
Сума за сукупністю ознак		6,8	0,63

Примітки: * – діагностичний коефіцієнт; ** – міра інформативності.

Результати вивчення чинників обмеження життєдіяльності хворих із СД, ускладненою ГПР, проведеного за допомогою шкали BADL, представлені в табл. 3.

Таблиця 3

Чинники обмеження життєдіяльності хворих із судинною деменцією, ускладненою галюцинаторно-параноїдними розладами

Чинники обмеження життєдіяльності	Основна ґрупа	Контрольна ґрупа
	M ± σ	
Приготування їжі	2,2 ± 0,3	2,0 ± 0,3
Вживання їжі	2,1 ± 0,2	1,4 ± 0,3
Приготування напоїв	2,1 ± 0,3	1,9 ± 0,4
Вживання напоїв	1,3 ± 0,2	1,1 ± 0,3
Одягання	1,9 ± 0,3	1,6 ± 0,2
Умивання	1,8 ± 0,4	1,7 ± 0,3
Чищення зубів	2,0 ± 0,2	1,7 ± 0,2
Прийняття ванни / душу	2,0 ± 0,2	1,4 ± 0,4
Користування туалетом	1,5 ± 0,2	1,2 ± 0,3
Пересування	1,0 ± 0,3	1,0 ± 0,3
Ходьба	1,5 ± 0,3	1,3 ± 0,3
Орієнтація в часі	2,2 ± 0,3	2,0 ± 0,4
Орієнтація в місці	2,2 ± 0,2	1,7 ± 0,3
Комунікація	2,7 ± 0,3 *	1,7 ± 0,3
Користування телефоном	2,5 ± 0,4	1,9 ± 0,4
Домашня робота / сад	2,3 ± 0,4	1,6 ± 0,5
Здатність робити покупки	2,6 ± 0,4 *	1,7 ± 0,4
Здатність розпоряджатися фінансами	2,6 ± 0,4 *	1,7 ± 0,3
Ігри / хобі	2,4 ± 0,4	2,2 ± 0,4
Користування транспортом	2,7 ± 0,3 *	1,7 ± 0,2

Примітка. * – відмінності статистично достовірні за $p < 0,05$.

Аналіз результатів вивчення чинників обмеження життєдіяльності пацієнтів із СД, ускладненою ГПР, порівняно з хворими контрольної ґрупи, показав, що у хворих основної ґрупи реєструється виражене порушення таких функцій їх життєдіяльності:

- комунікація (порушення в діапазоні від «розуміє себе, але відчуває труднощі в розумінні інших» до «повністю порушена комунікація») (2,7 ± 0,3 бала). У контрольній ґрупі порушення комунікації було виражене значно менше й відповідало функціональному діапазону 1,7 ± 0,3 бала ($p < 0,05$).
- здатність робити покупки (порушення в діапазоні від «не здатний робити покупки самостійно, але може брати участь у закупівлях за допомогою інших осіб» до «не здатний робити покупки навіть за допомогою інших осіб») (2,6 ± 0,4 бала). У контрольній ґрупі вираженість порушення «робити покупки» була вірогідно меншою та відповідала функціональному діапазону 1,7 ± 0,4 бала ($p < 0,05$);
- здатність розпоряджатися фінансами (порушення в діапазоні від «може написати ім'я, але не може визначити грошовий обсяг» до «не може написати ім'я і визначити грошовий обсяг») (2,6 ± 0,4 бала). У контрольній ґрупі вираженість порушення здатності розпоряджатися фінансами була меншою та відповідала функціональному діапазону 1,7 ± 0,3 бала ($p < 0,05$);
- уміння користуватися транспортом (порушення в діапазоні від «не може користуватися громадським транспортом самостійно» до «не може або не хоче користуватися громадським транспортом навіть у супроводі») (2,7 ± 0,3 бала). У контрольній ґрупі вираженість порушення вміння користуватися транспортом була меншою і відповідала функціональному діапазону 1,7 ± 0,2 бала ($p < 0,05$).

Особливості СФ пацієнтів із деменцією, ускладненою ГПР, вивчали також у діаді «пацієнт – керґівер». Такий спосіб украй важливий у вивченні цієї проблеми з огляду на недостатні соціально-психологічні, професійні та соціально-побутові можливості пацієнтів із СД.

Результати вивчення ресурсу сімейної підтримки хворих із СД, ускладненою ГПР, проведеного за допомогою шкали структурованого інтерв'ю, представлені в табл. 4.

Таблиця 4

Ресурс сімейної підтримки хворих із судинною деменцією, ускладненою галюцинаторно-параноїдними розладами

Ресурс сімейної підтримки	Основна ґрупа	Контрольна ґрупа
	M ± σ	
Достатній	12,0 ± 2,5	30,2 ± 2,7 *
Обмежений	42,7 ± 6,1	55,6 ± 4,9
Низький	45,3 ± 6,5 *	14,3 ± 1,4

Примітка. * – відмінності статистично достовірні за $p < 0,01$.

У ґрупі хворих із СД, ускладненою ГПР, виявилось більше керґіверів із низьким ресурсом сімейної підтримки (дисбаланс між пріоритетними сферами задоволення потреб членів сім'ї і необхідністю піклуватися й підтримувати хворого родича) (45,3 % випадків, за $p < 0,01$). У контрольній ґрупі 14,3 % керґіверів мали низький ресурс сімейної підтримки (за $p < 0,01$). У 30,2 % хворих із СД без психотичних розладів керґівери мали достатній ресурс сімейної підтримки (позитивне ставлення членів сім'ї до необхідності й можливості емоційної і соціальної підтримки пацієнта, готовність до співпраці та конструктивного розв'язання завдань у повсякденному житті, визнання меж своїх можливостей без ілюзій і невиправданих очікувань). У основній ґрупі лише 12,0 % керґіверів мали достатній ресурс сімейної підтримки (за $p < 0,01$).

Вплив основних психопатолоґічних розладів у хворих із СД основної ґрупи на керґіверів оцінювали за допомогою шкали BAHAVE-AD (табл. 5).

Таблиця 5

Оцінювання керґіверами психопатолоґічних симптомів пацієнтів із судинною деменцією, ускладненою галюцинаторно-параноїдними розладами

Показники	Основна ґрупа	Контрольна ґрупа
	M ± σ	
Симптоми не турбують керґівера і безпечні для пацієнта	13,3 ± 2,6	19,0 ± 1,8
Симптоми незначно турбують керґівера і безпечні для пацієнта	18,7 ± 3,1	41,3 ± 3,6
Симптоми помірно турбують керґівера і безпечні для пацієнта	36,0 ± 5,2*	23,8 ± 2,2
Симптоми значно турбують керґівера і (або) нестерпні для пацієнта	32,0 ± 4,8*	15,9 ± 1,6

У основній ґрупі психопатолоґічні розлади були виражені настільки, що в 36,0 % випадків помірно і в 32,0 % випадків значно впливали на керґівера. У контрольній ґрупі лише в 23,8 і 15,9 % випадків (ДК = - 1,80, МІ = 0,11, $p < 0,05$ і ДК = - 3,04, МІ - 0,25, $p < 0,01$ відповідно) відзначали такий вплив.

Висновки. Величина загального соціального функціонування пацієнтів із судиною деменцією, ускладненою галюцинаторно-параноїдними розладами, відповідає діапазону порушень від вираженого погіршення функціонування в соціальній і професійній сферах до потреби в спостереженні для підтримки мінімальної особистої життєдіяльності.

У пацієнтів із судиною деменцією та галюцинаторно-параноїдними розладами порушуються функції спілкування, ефективності й активності участі в домашніх справах, якості й активності участі у виконанні сімейної ролі та батьківських обов'язків, потреби й ефективності соціальних контактів, ефективності поведінки в нестандартних і складних ситуаціях.

Галюцинаторно-параноїдні розлади мають виражений вплив на формування у хворих на судинну деменцію обмежень їхньої життєдіяльності в комунікації, здатності робити покупки, розпоряджатися фінансами та користуватися транспортом.

Більшість керґіверів, які доглядають за хворими з судиною деменцією, ускладненою галюцинаторно-параноїдними розладами, мають низький ресурс сімейної підтримки, помірну й виражену стурбованість щодо психопатолоґічних симптомів хворих.

Отримана інформація характеризує основні проблеми соціально-побутового функціонування хворих із судиною деменцією, ускладненою галюцинаторно-параноїдними розладами, і дає змогу створити індивідуальні проґрами психосоціальної реабілітації для них.

Список літератури

1. Король ГМ. Мультимодальний підхід до діагностики та лікування судинної деменції. Міжнародний неврологічний журнал. 2014;6(68):62–68 (Korol GM. Multimodal approach to the diagnosis and treatment of vascular dementia. International Neurological Journal. 2014;6(68):62-68) (Ukrainian).
2. Марута НА. Восстановление социального функционирования – основная цель терапии депрессии. Нейро News: психоневрология и нейропсихиатрия. 2013:16–19 (Maruta NA. Restoration of social functioning - the main goal of depression therapy. Neuro News: psychoneurology and neuropsychiatry. 2013;8(53):16-19) (Russian)..
3. Метод прогнозирования медикаментозного комплайенса в психиатрии: методические рекомендации. НИПНИ им. В.М. Бехтерева: сост.: Н.Б. Лутова с соавт. СПб; 2007:24 (Method of predicting the medication compliance in psychiatry: guidelines. V.M. Bekhterev Psychoneurological Research Institute: composed by: N. B. Lutova et al. St. Petersburg; 2007:24) (Russian)..
4. Мищенко ТС. Когнитивные нарушения в практике семейного врача (актуальность проблемы, факторы риска, патогенез, возможности лечения и профилактики). Семейная медицина. 2017;1(69):21–24 (Mishchenko TS. Cognitive violations in the practice of family doctor (theurgency of the problem, risk factors, pathogenesis, treatment options and preventions). Family Medicine. 2017;1(69):21-24) (Russian).. https://doi.org/10.30841/2307-5112.1(69).2017.102983
5. Мищенко ТС, Мищенко ВН. Сосудистая деменция. Болезни пожилого и старческого возраста. 2011:2-11. Доступно: https://neuronews.com.ua/ru/issue-article-452/Sosudistaya-demenciya#gsc.tab=0 (Mishchenko TS, Mishchenko VN. Vascular dementia. Diseases of old and senile age. 2011:2-11. Available at: https://neuronews.com/en/issue-article-452/Sosudistaya-demenciya#gsc.tab=0) (Russian).

6. Common core principles for supporting people with dementia: a guide to training the social care and health workforce. Leeds, Skills for Care & Skills for Health, 2011. Available from: http://www.dh.gov.uk/prod_consum_dh/groups/dh_digitalassets/documents/digitalasset/dh_127587
7. Council of the European Union. Supporting people living with dementia: improve care policies and practice – council conclusions. Brussels; 2015. Available from: http://ec.europa.eu/health/major_chronic_diseases/docs/councilconclusions_1505515_en
8. Jokinen H, Gouw AA, Madureira S et al. Incident lacunes influ ence cognitive decline: the LADIS study. Neurology. 2011;76(22):1872-1878. https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31821d752f
9. Pruszynski J. Non-cognitive symptoms of dementia. Medycznych. 2015;7:477-481.
10. Reisberg B, Auer SR, Monteiro IM. Behavioral pathology in Alzheimer's disease (BEHAVE-AD) rating scale. Int Psychogeriatr. 1996;8(3):301-308.
11. Sahathevan R, Brodtmann A, Donnan GA. Dementia, stroke, and vascular risk factors: a review. Int J Stroke. 2012;7(1):61-73. https://doi.org/10.1111/j.1747-4949.2011.00731.x
12. Skoogl H, Korczyn A, Guekht A. Neuroprotection in vascu lar dementia: A future path. J Neurol Sci. 2012;322(1-2):232-236. https://doi.org/10.1016/j.jns.2012.02.013
13. The epidemiology and impact of dementia: current state and future trends. Geneva: World Health Organization. 2015. Available from: WHO/MSD/MER/15.3 http://www.who.int/mental_health/neurology/dementia/dementia_thematicbrief_epidemiology
14. WHO Psychiatric Disability Assessment Schedule (WHO/DAS) with a Guide to its Use. Geneva: WHO;1988:96.

Стаття надійшла до редакції журналу 17.09.2019 р.

Особливості соціального функціонування хворих із судинною деменцією, ускладненою галюцинаторно-параноїдними розладами

К. В. Шевченко-Бітенський

Вступ. Поширеність важких когнітивних розладів у популяціях, залучення значної кількості осіб працездатного віку в медичні, економічні, психологічні та соціальні проблеми, асоційовані з деменціями, зниження соціального функціонування та якості життя хворих, а також брак проґрам комплексної допомоги особам із деменцією та їхніми сім'ям актуалізують дослідження показників соціального функціонування (СФ) хворих із судинною деменцією (СД), ускладненою галюцинаторно-параноїдними розладами (ГПР).

Мета. Вивчити особливості соціального функціонування хворих зі СД, ускладненою ГПР.

Матеріали й методи. У дослідженні використано комплексний підхід, що реалізовувався за допомогою клінічно-психопатологічного методу, доповненого застосуванням психометричних шкал: шкала ґлобального функціонування (Global Assessment Functionally) (GAF)); шкала обмеження життєдіяльності (Psychiatric Disability Assessment Schedule – WHO (DAS)); Брістольська шкала активності в повсякденному житті (Bristol activity Daily Life Scale) (BADL)); шкала структурованого інтерв'ю «Оцінка ресурсу сімейної підтримки пацієнта»; шкала поведінкових розладів (Behavioral Pathology in Alzheimer Disease) (BEHAVE -AD)).

Особливості СФ хворих із СД вивчали на вибірці 75 хворих із СД зі змішаною кірково-підкірковою дисфункцією, ускладненою ГПР – F01.3 (1-2) (основна ґрупа). Як контрольна ґрупа у дослідженні брали участь 63 пацієнти із СД зі змішаною кірково-підкірковою дисфункцією, без психотичних розладів – F01.3.

Результати. У хворих із СД та ГПР спостерігаються порушення функції спілкування, ефективності й рівня участі в домашніх справах, якості та рівня участі у виконанні сімейної ролі та батьківських обов'язків, потреби й ефективності соціальних контактів, ефективності поведінки в нестандартних і складних умовах.

Висновки. Отримана інформація щодо СФ хворих із СД, ускладненою ГПР, дає змогу виявити основні проблеми їх соціально-побутового функціонування і розробити індивідуальні проґрами психосоціальної реабілітації для цього континґенту.

Ключові слова: судинна деменція, галюцинаторно-параноїдні розлади, соціальне функціонування, обмеження життєдіяльності.

Peculiarities of Social Functioning of Patients with Vascular Dementia, Complicated by Hallucinator-Paranoid Disorders

K. Shevchenko-Bitensky

Introduction. The increasing prevalence of severe cognitive impairment in populations, the involvement of a significant number of people of working age in the medical, economic, psychological and social problems associated with dementia, the decline in social functioning and the quality of life of patients, as well as the lack of developed comprehensive care programs for people with dementia and their families actualized a study aimed at assessing indicators of social functioning (SF) in patients with vascular dementia (VD) about complicated hallucinatory-paranoid disorders HPD).

The aim of the study. To study the features of the social functioning of patients with VD complicated by HPD.

Materials and methods. The study used an integrated approach, which was implemented using the clinical and psychopathological method, supplemented by the use of psychometric scales: Global Assessment Functionally (GAF)); Psychiatric Disability Assessment Schedule – WHO) (DAS)); Bristol's Activity Daily Life Scale (BADL)); scale of structured interview "Assessment of the patient's family support resource"; Behavioral Pathology in Alzheimer Disease (BEHAVE -AD)).

The study of the features of SF in patients with VD was carried out on a sample of 75 patients with VD, complicated by HPD - F01.3 (1-2) (main group). As a control group, the study involved 63 patients with VD, without psychotic disorders - F01.3.

Results. The results of the study of the features of SF in patients with VD complicated by HPD, indicate the following.

The magnitude of total SF of patients with VD complicated by HPD was consistent with a range of impairments from marked impairment of functioning in the social and occupational spheres - to the need for follow-up to maintain minimal personal activity.

Patients with VD and HPD have impaired communication functions, the effectiveness and degree of participation in household chores, the quality and level of participation in fulfilling family and parental roles, the needs, effectiveness of social contacts, and the effectiveness of behavior in unusual and difficult conditions.

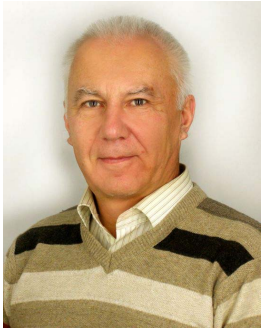
The influence of HPD on the formation in patients with VD of limitations of their vital functions in communication, ability to make purchases, manage finances and use transport was marked.

The majority of corrective caregivers in patients with VD, complicated by HPD, were characterized by low family support, moderate and severe troubles about patients' psychopathological symptoms.

Conclusions. The obtained data on the SF of patients with VD, complicated by HPD, will reveal the main problems of their social and occupational functioning and develop individual psychosocial rehabilitation programs for this patient population.

Keywords: vascular dementia, hallucinatory-paranoid disorders, social functioning, disability.

УДК 616.342–002.44–085.242.033



М. Г. Пляцко
Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького

Особливості впливу одноразового інтраґастрального введення блокаторів H_2-гістамінових рецепторів другої (нізатидину) і третьої (фамотидину) ґенерації на кислотно-пептичну та мукоїдно-електролітну секрецію шлунка у хворих на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки

Вступ. Антисекреторні лікарські засоби (ЛЗ) посідають одне з чільних місць у комплексному лікуванні більшості хвороб верхніх відділів шлунково-кишкового каналу (ШКК) [1, 5]. Оскільки механізм секреції досить складний, має декілька етапів і напрямів, були синтезовані й декілька ґруп ЛЗ: М-холінолітики (неселективні та селективні), антаґоністи гістамінових рецепторів, блокатори H_2-гістамінових рецепторів і блокатори протонової помпи (БПП) [2, 4, 9].

У базових схемах лікування кислотнозалежних хвороб ШКК переважають БПП завдяки більш високій кислотоблокувальній здатності [9]. Однак БПП мають низку недоліків, серед яких великий відсоток пацієнтів, резистентних до тих чи інших БПП, а також можливість так званого нічного кислотного прориву [5, 24]. Крім цього, застосовуючи БПП лікар-інтерніст мусить оцінювати не тільки кислотознижувальний ефект ЛЗ, а й інші впливи на орґанізм [9]. Тривале застосування БПП може призвести до гіперґастринемії, яка своєю чергою стимулює гіперпластичні процеси, а тотальна блокада кислотної продукції суттєво порушує процес травлення, призводячи до ахілії, а також послаблює кислотний бар'єр, що може стати причиною дисбактеріозу або навіть інфікування кишок [4, 6, 21]. Багато дослідників активно обговорюють тему атрофічних змін слизової шлунка після тривалого застосування БПП, але однозначної відповіді на це питання не знайдено [14, 21, 26]. Хоча логічно було б припустити, що втручання у внутрішньоклітинний метаболізм блокуванням його основних енерґетичних ланцюгів може призвести до втрати функції клітини та виникнення деґенеративних процесів [17, 18, 27].

Тому для лікування хворих старшого віку, у яких шлункова секреторна функція шлунка переважно скомпрометована, деякі дослідники рекомендують застосовувати H_2-блокатори гістамінових рецепторів. Не втручаючись у внутрішньоклітинні процеси і блокуючи рецептори секреторної клітини, H_2-блокатори гістамінових рецепторів реципроктно впливають на продукцію чинників захисту слизової, а саме, посилюють синтез мукоїдного компонента й гідрокарбонатів у шлунковому соці [6, 8, 10, 18, 19]. Найбільш застосовуваними з них у клінічній практиці є блокатори другої і третьої ґенерації. Визначення переваги ЛЗ однієї ґенерації перед іншою щодо впливу на кислотно-пептичну та мукоїдно-гідрокарбонатну секрецію у хворих із кислотнозалежними ураженнями ШКК вивчені недостатньо [3, 4, 15], а у хворих на виразкову хворобу (ВХ) дванадцятипалої кишки (ДПК) досі не досліджувалися.

Мета дослідження. Дослідити особливості впливу на кислотно-пептичну та мукоїдно-електролітну секрецію шлунка у хворих на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки блокаторів H_2-гістамінових рецепторів другої і третьої ґенерації за результатами одноразового інтраґастрального введення нізатидину та фамотидину.

© Пляцко М. Г., 2019

Матеріали й методи дослідження. Після отримання письмової згоди 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 ендоскопічно підтвердженого діагнозу ВХДПК (Наказ МОЗ № 613 від 03.09.2014) у фазі загострення на базі 5-ї міської лікарні м. Львова проведено дослідження впливу H_2-блокаторів гістамінових рецепторів другого і третього покоління на кислотно-пептичну та мукоїдно-гідрокарбонатну секрецію слизової шлунка. Усі пацієнти мали позитивний уреазний тест на гелікобактер пілорі.

Досліджували вплив на шлункову секрецію нізатидину у 26 хворих (ж/ч – 5/21 віком 18–68 років) і фамотидину – у 25 (ж/ч – 7/18 віком 21–70 років). Застосовували методику фракційного зондування [12, 23] у модифікованому нами варіанті, яка передбачає, що після аспірації шлункового вмісту натще через кожних 15 хв упродовж першої години відсмоктували базальний секрет, упродовж другої години – секрет після субмаксимальної стимуляції гістаміном за А. П. Н. Ламбленом (1952), який уводили підшкірно з розрахунку 0,008 мґ/кґ маси тіла, а впродовж третьої години – секрет після введення внутрішньошлунково 150,0 мґ нізатидину (EliLilly, USA) або 40,0 мґ фамотидину (КРКА, Словенія).

Вимірювали кількість секрету в кожній порції, визначали базальну кислотну продукцію, вільну та загальну HCl, стимульовану гістаміном продукцію (СКП), а також кислотну продукцію після введення досліджуваного H_2-блокатора. У тих же порціях визначали концентрацію і дебіт пепсину, сіалові (нейрамінові) кислоти і натрій у розчинному та нерозчинному слизі шлункового соку.

Вільну й загальну кислотність шлункового соку визначали титраційним методом [7], а також проводили титрування шлункового соку з використанням pH-метра для оцінки активності іонів водню [14]. Уміст пепсиноґену визначали колориметричним методом [11, 26], сіалових кислот (N-acetylneuraminicacid-NANA), як маркера мукоїдної секреції – резорциновим методом у шлунковому соці та нерозчинному слизі [13, 24]. Концентрацію натрію, як маркера гідрокарбонатної секреції, в шлунковому соці та нерозчинному слизі визначали полуменево-фотометричним методом [14].

На наступному етапі проводили порівняльний аналіз впливу одноразового інтраґастрального введення H_2-блокатора другої ґенерації нізатидину і третьої ґенерації фамотидину на показники кислотно-пептичної та мукоїдно-електролітної секреції після субмаксимальної стимуляції гістаміном. Зміни досліджуваних параметрів оцінювали у відсотках [15].

Отримані результати опрацьовували з використанням пакета статистичних проґрам Microsoft Excel. Отриману інформацію представлено як середнє арифметичне значення і статистичну похибку середнього арифметичного (M ± m). Розбіжності між ґрупами під час розподілу, близького до нормального, оцінювали за допомогою критерію Стьюдента (Вільяма Сілі Госсета). Статистично значущими вважали відмінності за $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення:

1. *Вплив нізатидину на стан кислотно-пептичної і мукоїдно-електролітної секреції після стимуляції гістаміном.*

Результати оцінювання впливу нізатидину на стан кислотно-пептичної і мукоїдно-електролітної секреції після стимуляції гістаміном наведені в табл. 1.

Таблиця 1

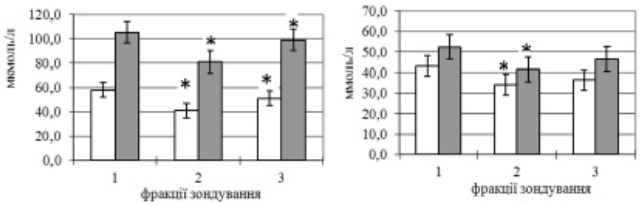
Дія внутрішньошлункового введення нізатидину на стимульовану гістаміном секрецію у хворих на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки (M ± m; *p*)

Досліджувані показники	Базальна секреція	Секреція після субмаксимальної стимуляції гістаміном	Секреція після введення нізатидину
Кількість шлункового соку, мл	37,30 ± 2,20	78,20 ± 4,40*	53,60 ± 4,00#
Вільна кислотність, ммоль/л	9,30 ± 1,90	68,10 ± 4,10*	41,00 ± 3,60#
Загальна кислотність, ммоль/л	21,30 ± 2,2	82,90 ± 4,30*	54,50 ± 3,70#
Дебіт H^+-іонів, ммоль/л	5,00 ± 2,00	50,3 ± 5,7*	22,30 ± 4,23#
Концентрація пепсину, мґ/мл	0,35 ± 0,05	0,71 ± 0,06*	0,54 ± 0,06#
Концентрація сіалових кислот у шлунковому соці, ммоль/л	58,10 ± 3,90	41,30 ± 3,00*	51,40 ± 3,60#
Концентрація сіалових кислот в слизі, ммоль/л	105,20 ± 4,60	81,00 ± 3,30*	98,20 ± 4,90#
Концентрація іонів Na^+ у шлунковому соці, ммоль/л	43,20 ± 3,20	34,20 ± 2,20*	36,50 ± 2,00
Концентрація іонів Na^+ у нерозчинному слизі, ммоль/л	52,30 ± 2,50	41,60 ± 1,80*	46,60 ± 1,60

Примітки. * – $p < 0,05$ за критерієм Стьюдента (достовірність різниці показників базальної секреції порівняно з величинами після субмаксимальної стимуляції гістаміном); # – $p < 0,05$ за критерієм Стьюдента (достовірність різниці показників стимульованої гістаміном секреції порівняно з величинами після інтраґастрального введення нізатидину).

Результати оцінювання показників шлункової секреції (табл. 1) свідчать, що через годину після внутрішньошлункового введення 150,0 мґ нізатидину кількість секрету зменшилася на 31,2 % ($p < 0,05$), середні значення загальної кислотності та дебіт-година HCl зменшилися на 33,1 % ($p < 0,05$) і 55,7 % ($p < 0,05$) відповідно, а секреція пепсину – лише на 23,9 % ($p < 0,05$).

За введення нізатидину вміст нейрамінових кислот у обох середовищах збільшився на 24,5 % ($p < 0,05$) і 21,2 % ($p < 0,05$) відповідно. Аналогічні зміни відбулися і в динаміці виділення Na^+, яка прямо корелює зі секрецією слизової шлунка гідрокарбонатних сполук. Продукція цього іона закономірно зменшилася зі збільшенням кислої секреції під впливом гістаміну як у шлунковому соці, так і в нерозчинному слизі, а після одноразового введення нізатидину інтраґастрально збільшилась на 6,7 % ($p > 0,05$) і 12,0 % ($p > 0,05$) відповідно (рис. 1).



а *б*

Рис. 1. Зміна концентрації N-ацетилнейрамінових кислот (*а*) та іонів натрію (*б*) у шлунковому соці – □ та нерозчинному слизі – ■ під впливом нізатидину після субмаксимальної стимуляції секреції гістаміном (1 – базальна секреція, 2 – секреція після введення гістаміну, 3 – секреція після введення нізатидину).

Примітка. * – $p < 0,05$ за критерієм Стьюдента.

2. *Вплив фамотидину на стимульовану гістаміном кислотно-пептичну та мукоїдно-електролітну секрецію.*

Результати оцінювання впливу фамотидину на стан кислотно-пептичної і мукоїдно-електролітної секреції після стимуляції гістаміном наведені в табл. 2.

Таблиця 2

Дія внутрішньошлункового введення фамотидину на стимульовану гістаміном секрецію у хворих на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки (M ± m; *p*)

Досліджувані показники	Базальна секреція	Секреція після субмакс. стимуляції гістаміном	Секреція після введення фамотидину
1	2	3	4
Кількість шлункового соку, мл	48,50 ± 4,70	75,30 ± 5,50*	46,30 ± 5,40#
Вільна HCl, ммоль/л	17,80 ± 3,40	60,10 ± 5,50*	28,50 ± 5,40#
Загальна кислотність, ммоль/л	32,70 ± 3,90	75,80 ± 5,40*	41,70 ± 5,70#
Дебіт-година H^+-іонів, ммоль	10,76 ± 4,70	45,50 ± 7,30*	15,60 ± 4,95#
Концентрація пепсину, мг/мл	0,54 ± 0,06	0,67 ± 0,06*	0,48 ± 0,04#
Концентрація сіалових кислот у шлунковому соці, ммоль/л	48,60 ± 2,60	34,20 ± 1,60*	42,60 ± 2,00#
Концентрація сіалових кислот у слизі, ммоль/л	90,60 ± 5,50	69,60 ± 4,50*	93,00 ± 4,30#

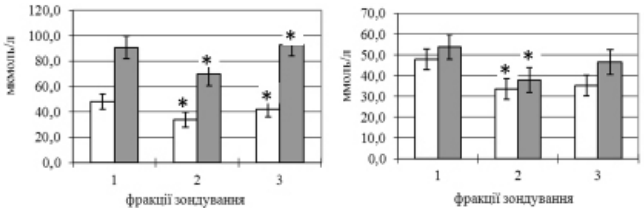
Продовження табл. 2

1	2	3	4
Концентрація іонів Na^+ у шлунковому соці, ммоль/л	48,00 ± 3,20	33,60 ± 1,90*	35,30 ± 1,96
Концентрація іонів Na^+ у нерозчинному слизі, ммоль/л	53,80 ± 2,50	38,00 ± 1,80*	43,90 ± 2,70

Примітки: * – $p < 0,05$ за критерієм Стьюдента (достовірність різниці показників базальної секреції порівняно з величинами після субмаксимальної стимуляції гістаміном); # – $p < 0,05$ за критерієм Стьюдента (достовірність різниці показників стимульованої гістаміном секреції порівняно з величинами після інтраґастрального введення фамотидину).

Результати оцінювання показників шлункової секреції (табл. 2) свідчать, що через годину після внутрішньошлункового введення 40,0 мґ фамотидину кількість секрету зменшилася на 48,5 % ($p < 0,05$), середні значення загальної кислотності та дебіт-година HCl – на 45,0 % ($p < 0,05$) і 65,7 % ($p < 0,05$) відповідно, а секреція пепсину – лише на 28,4 % ($p < 0,05$).

За введення фамотидину збільшився вміст нейрамінових кислот у обох середовищах (шлунковому соці та нерозчинному злизі) на 24,6 % ($p < 0,05$) і 33,6 % ($p < 0,05$) відповідно. Аналогічні зміни сталися і в динаміці виділення Na^+, яка прямо корелює зі секрецією слизової шлунка гідрокарбонатних сполук. Продукція цього іона закономірно зменшилася зі збільшенням кислої секреції під впливом гістаміну як у шлунковому соці, так і в нерозчинному слизі, а після одноразового введення фамотидину інтраґастрально збільшилась на 5,1 % ($p > 0,05$) і 15,5 % ($p > 0,05$) відповідно (рис. 2).



а *б*

Рис. 2. Зміна концентрації N-ацетилнейрамінових кислот (*а*) та іонів натрію (*б*) у шлунковому соці – □ та нерозчинному слизі – ■ під впливом фамотидину після субмаксимальної стимуляції секреції гістаміном (1 – базальна секреція, 2 – секреція після введення гістаміну, 3 – секреція після введення фамотидину).

Примітка. * – $p < 0,05$ за критерієм Стьюдента.

3. *Порівняльна характеристика впливу нізатидину і фамотидину на стимульовану гістаміном кислотно-пептичну та мукоїдно-електролітну секрецію.*

Параметри кислотно-пептичної і мукоїдно-електролітної секреції, що їх фіксували після субмаксимальної стимуляції гістаміном, зазнали істотних змін

після одноразового інтраґастрального введення нізатидину та фамотидину впродовж години. Отримані результати наведені в табл. 3.

Таблиця 3

Порівняльна характеристика змін параметрів кислотно-пептичної і мукоїдно-електролітної секреції під впливом нізатидину та фамотидину

Досліджувані показники	Нізатидин, %	Фамотидин, %	*p*
Кількість шлункового соку, мл	-31,2	-48,5	<0,05
Вільна HCI, ммоль/л	-39,8	-52,6	<0,05
Загальна кислотність, ммоль/л	-34,3	-45,0	<0,05
Дебіт-година H^+-іонів, ммоль	-55,7	-65,7	<0,05
Концентрація пепсину, мґ/мл	-23,9	-28,4	>0,05
Концентрація сіалових кислот у шлунковому соці, ммоль/л	+24,5	+24,6	>0,05
Концентрація сіалових кислот у слизі, ммоль/л	+21,2	+33,6	>0,05
Концентрація іонів Na^+ у шлунковому соці, ммоль/л	+6,7	+5,1	>0,05
Концентрація іонів Na^+ у нерозчинному слизі, ммоль/л	+12,0	+15,5	>0,05

Примітка. *p* – різниця впливів нізатидину та фамотидину за критерієм Стьюдента.

Отримані результати показали, що за введення нізатидину зменшувалася кількість шлункового соку на 31,2 %, вільна HCI – на 39,8 %, загальна кислотність – на 34,3 %, дебіт-година H^+-іонів – на 55,7 %, концентрація пепсину – на 23,9 %, тоді як фамотидин блокував кислотно-пептичну секрецію ефективніше. За його впливу кількість шлункового соку зменшилась на 48,5 %, вільна HCI – на 52,6 %, загальна кислотність на – 45,0 %, дебіт-година H^+-іонів на – 65,7 %, концентрація пепсину на – 28,4 %. За всіма наведеними вище параметрами фамотидин переважав за ефективністю нізатидин ($p < 0,05$).

Порівняльний аналіз впливу досліджуваних ЛЗ на мукоїдно-електролітну секрецію показав, що нізатидин підвищував концентрацію сіалових кислот у шлунковому соці на 24,5 %, концентрацію сіалових кислот у слизі на 21,2 %, концентрацію іонів Na^+ у шлунковому соці – на 6,7 %, концентрацію іонів Na^+ у нерозчинному слизі – на 12,0 %, а фамотидин своєю чергою підвищував концентрацію сіалових кислот у шлунковому соці на 24,6 %, концентрацію сіалових кислот у слизі на 33,6 %, концентрацію іонів Na^+ у шлунковому соці на – 5,0 % і концентрацію іонів Na^+ у нерозчинному слизі – на 15,5 %. Отримані результати різняться в межах статистичної похибки.

Порівняльна характеристика противиразкових ЛЗ ґрупи H_2-блокаторів гістамінових рецепторів на кислотно-пептичну функцію слизової шлунка показує вищу ефективність ЛЗ третього покоління (фамотидину) ніж ЛЗ другого покоління (нізатидину) щодо блокування кислотно-пептичної секреції, натомість впливи цих двох ЛЗ на продукцію сіалових кислот, як маркера мукоїдної секреції, та іонів натрію, як показника гідрокарбонатної секреції, суттєво не різнилися.

Висновки. H_2-блокатори гістамінових рецепторів другого (нізатидин) і третього (фамотидин) покоління гальмують кислотну продукцію (на 39,8 і 52,6 % відповідно) та секрецію пепсину (на 23,9 і 28,4 % відповідно). Ці лікарські засоби підвищують середні значення концентрацій N-ацетилнейрамінових кислот у шлунковому соці та нерозчинному слизі на 20,0–26,0 % ($p < 0,05$) та іонів Na^+ ($p > 0,05$), що свідчить про їх стимулювальний вплив на процеси цитопротекції в системі шлунковий сік – нерозчинний слиз. Фамотидин ефективніше блокував кислотну та пептичну секрецію, ніж нізатидин, натомість їх вплив на мукоїдно-електролітну секрецію достовірно не відрізнявся.

Список літератури

1. Аруин ЛИ. Качество заживления гастродуоденальных язв: функциональная морфология. Роль методов патогенетической терапии. Сучасна гастроентерологія. 2013;5(73):92–103 (Aruin LI. The quality of gastroduodenal ulcers healing: functional morphology. The role of pathogenetic therapy methods. Contemporary Gastroenterology. 2013;5(73):92-103) (Ukrainian).
2. Бурчинский ГИ, Дегтярева ИИ. Соотношение факторов агрессии и защиты у больных язвенной болезнью. Тез. докл. XIX съезда терапевтов. 1987;2:124–125 (Burchinskyj GI, Dehtjareva II. Relationship of aggressive and protective factors in patients with peptic ulcer. Abstracts. doc. XIX Congress of Therapists. 1987; 2:124-125) (Russian).
3. Вдовиченко ВІ, Склярова ОЄ. Стан чинників агресії та захисту у хворих на пептичну виразку до і після антигелікобактерної терапії. Сучасна гастроентерологія. 2010;3(53):31–34 (Vdovichenko VI, Sklyarova OJ. The state of the aggression and defensive factors in patients with peptic ulcers before and after antihelicobacter therapy. Contemporary Gastroenterology. 2010;3(53):31-34) (Ukrainian).
4. Зуб РІ, Бичкова СВ, Бичков МА. Вміст сіалових кислот і пепсину у слині та шлунковому соку пацієнтів із захворюваннями шлунка і стравоходу. Фізіологічний журнал. 2017;63(6):99–105 (Zub RI, Bychkova SV, Bychkov MA. Sialic acids and pepsin content in saliva and gastric juice in patients with the stomach and esophagus diseases. Fiziologichnyi Zhurnal. 2017;63(6);99-105) (Ukrainian). https://doi.org/10.15407/fz63.06.099
5. Крайдашенко ОВ, Кремзер ОО, Михайлик ОА. Клінічна фармакологія та фармакотерапія в гастроентерології: навч. посіб. для студентів ВМНЗ МОЗ України. Запоріжжя; 2016. 187 с. (Krajdashenko OV, Kremzer OO, Myhailyk OO. Clinical pharmacology and pharmacotherapy in gastroenterology. Tutorial for students of the High medical scientific institutions (Health Ministry of Ukraine). Zaporizhzhia; 2016. 187 c. (Ukrainian).

6. Кононов АВ. Цитопротекция слизистой оболочки желудка: молекулярно-клеточные механизмы. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2006;3:12–16 (Kononov AV. Cytoprotection of gastric mucosa: molecular cellular mechanisms. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2006;3:12-16) (Russian).
7. Мыш ВГ. Определение кислотности желудочного сока. Лабораторное дело. 1986;4:212–215 (Mysh VG. Determination of gastric juice acidity. Laboratory Practice. 1986;4:212-215) (Russian).
8. Опарин АГ, Опарин АА, Яковенко ЕЛ. Роль и патогенетические механизмы повреждения защитного слизистого барьера при язвенной болезни. Проблеми медичної науки та освіти. 2002;1:35–36 (Oparin AG, Oparin AA, Jakovenko JL. Role and pathogenetic mechanisms of protective mucous barrier damage in peptic ulcer. Problems of Medical Sciences and Education. 2002;1:35-36) (Russian).
9. Передерий ВГ, Чернявський ВВ, Ситников АС. Ингибиторы протоновой помпы 1-го и 2-го поколения: омепразол и рабепразол в клинической практике – преимущества и недостатки. Медицина сегодня. 2006;5:20 (Perederiy VG, Cherniavsky VV, Sitnikov AS. Proton pomp inhibitors 1 and 2nd generation, omeprazole and rabeprazole in the clinical practice – advantages and disadvantages. Medicine Today. 2006;5:20) (Russian).
10. Скляров ЄЯ, Шалько ІВ, Варивода ВІ. Фактори агресії та захисту при виразковій хворобі шлунка і дванадцятипалої кишки. Практична медицина. 2004;3:65–67 (Sklyarov JJ, Shalko IV, Varivoda VI. Factors of aggression and protection in gastric and duodenal peptic ulcer. Pract Med. 2004;3:65-67) (Ukrainian).
11. Тин ВП. Метод определения пепсина в желудочном соке с использованием колорометрии. Лабораторное дело. 1976;11:656–657 (Tin VP. Method for determination of pepsin in gastric juice using colorimetry. Laboratory Practice. 1976;11:656-657) (Russian).
12. Циммерман ЯС. Современные методы исследования функций желудка и их диагностические возможности. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2011;21(5):4–16 (Zimmerman JS. Modern methods of stomach functions research and their diagnostic possibilities. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2011;21(5):4-16) (Russian).
13. Шараєв ПН. Визначення сіалових кислот резорциновим методом. Лабораторное дело. 1990;11:38–40 (Sharaev PN. Determination of sialic acids by resorcinol. method. Laboratory Practice. 1990;11:38-40) (Russian).
14. Юинг Г. Инструментальные методы химического анализа. Пер. с англ. 5-е изд. Москва: Мир; 1989. 608 с. (Jung G. Instrumental methods of chemical analysis. T. English. Ransl. 5th ed. Moskow: Mir; 1989. 608 p.) (Russian).
15. Adachi K, Komazawa Y, Mihara T et al. Comparative study of the speed of acid-suppressing effects of oral administration of cimetidine and famotidine. J Gastroenterol Hepatol. 2005;20:1012-1015. https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2005.03917.x
16. Cheung KS, Chan EW, Wong AYS, Chen L, Wong I, Leung WK. Long-term proton pump inhibitors and risk of gastric cancer development after treatment for Helicobacter pylori: a population-based study. Gut. 2018;67(1):28-35. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-314605
17. Hamano H, Niimura T, Horinouchi Y, Zamami Y, Takechi K, Goda M et al. Proton pump inhibitors block iron absorption through direct regulation of hepcidin via the aryl hydrocarbon receptor-mediated pathway. Toxicol Lett. 2020;318:86-91. https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2019.10.016
18. Ichikawa T1, Ota H, Sugiyama A, Maruta F, Ikezawa T, Hotta K et al. Effects of a novel histamine H_2-receptor antagonist, lafutidine, on the mucus barrier of human gastric mucosa. J Gastroenterol Hepatol. 2007;22(11):1800-1805. https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2006.04721.x
19. Kagoshima, Kodaira H, Shimada H. Effects of FRG-8813, a new histamine H_2-receptor antagonist, on gastric mucus in rats. Nihon Yakurigaku Zasshi. 1994;104(5):379-389. https://doi.org/10.1254/fpj.104.379
20. Mimaki H1, Kawauchi S, Kagawa S, Ueki S, Takeuchi K. Bicarbonate stimulatory action of nizatidine, a histamine H(2)-receptor antagonist, in rat duodenums. Physiol Paris. 2001;95(1-6):165-171. https://doi.org/10.1016/S0928-4257(01)00022-5
21. Nehra AN, Alexander JA, Loftus CG, Nehra V. Proton Pump Inhibitors: Review of Emerging Concerns. Mayo Clinic Proceedings. 2018;93(2):240-246. https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2017.10.022
22. Okazaki M, Shimizu I, Ishikawa M, Fujiwara S, Yamamoto H, Shiraishi T et al. Gastric mucosal levels of prostaglandins and leukotrienes in patients with gastric ulcer after treatment with rabeprazole in comparison to treatment with ranitidine. J Med Invest. 2007;54(1-2):83-90. https://doi.org/10.2152/jmi.54.83
23. Rosenfeld L. Gastric tubes, meals, acid, and analysis: rise and decline. Clin Chem. 1997;43(5):837-842. https://doi.org/10.1093/clinchem/43.5.837
24. Schwartz NRM, Hutfless S, Herrinton LJ, Amsden LB, Fevrier HB, Giefer M et al. Proton Pump Inhibitors, H_2 Blocker Use, and Risk of Inflammatory Bowel Disease in Children. Pediatr Pharmacol Ther. 2019;24(6):489-496. https://doi.org/10.5863/1551-6776-24.6.489
25. Tanaka M, Banba M, Joko A, Moriyama Y. Pharmacological and therapeutic properties of lafutidine (stogar and protecadin), a novel histamine H2 receptor antagonist with gastroprotective activity. Nihon Yakurigaku Zasshi. 2001;117(6):377-386. https://doi.org/10.1254/fpj.117.377
26. Tran-Duy A, Spaetgens B, Hoes AW, de Wit NJ, Stehouwer CD. Use of Proton Pump Inhibitors and Risks of Fundic Gland Polyps and Gastric Cancer: Systematic Review and Meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2016;14(12):1706-1719. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2016.05.018
27. Kinoshita Y, Ishimura N, Ishihara S. Advantages and Disadvantages of Long-term Proton Pump Inhibitor Use. J Neurogastroenterol Motil. 2018;24(2):182-196. https://doi.org/10.5056/jnm18001

Стаття надійшла до редакції журналу 21.11.2019 р.

Особливості впливу одноразового інтраґастрального введення блокаторів H_2-гістамінових рецепторів другої (нізатидину) і третьої (фамотидину) ґенерації на кислотно-пептичну та мукоїдно-електролітну секрецію шлунка у хворих на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки

М. Г. Пляцко

Вступ. H_2-блокатори гістамінових рецепторів є рекомендованими препаратами для лікування хворих із гіперацидними станами, зокрема, виразковою хворобою шлунка та дванадцятипалої кишки. На відміну від блокаторів протонової помпи вони не впливають на метаболізм секреторної клітини шлунка, що в деяких випадках є арґументом на користь їх застосування. Для комплексної оцінки дії цієї ґрупи препаратів важливо знати не тільки їх кислотоблокувальну функцію, а й вплив на секрецію захисних чинників слизової (мукоїдну, гідрокарбонатну). Найбільш вживаними у клінічній практиці є H_2-блокатори гістамінових рецепторів другої і третьої ґенерації. Переваги цих лікарських засобів однієї ґенерації перед іншою щодо впливу на кислотно-пептичну та мукоїдно-гідрокарбонатну секрецію у хворих із кислотнозалежними ураженнями шлунково-кишкового каналу вивчені недостатньо, а у хворих на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки досі не були досліджені.

Мета. Дослідити особливості впливу на кислотно-пептичну та мукоїдно-електролітну секрецію шлунка у хворих на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки блокаторів H_2-гістамінових рецепторів другої і третьої ґенерації за результатами одноразового інтраґастрального введення нізатидину та фамотидину.

Матеріали й методи. Для дослідження дії нізатидину 26 пацієнтам (ж/ч – 5/21) і фамотидину – 25 пацієнтам (ж/ч – 7/18) проводили фракційне зондування шлунка зі субмаксимальною стимуляцією гістаміном із подальшим уведенням внутрішньошлунково 150,0 мґ нізатидину або 40,0 мґ фамотидину. Вимірювали показники кислотно-пептичної та мукоїдно-електролітної секреції у трьох порціях: базальній, після субмаксимальної стимуляції гістаміном і після введення досліджуваного блокатора. Проведено порівняльний аналіз препаратів другої (нізатидин) і третьої (фамотидин) генерації щодо їх гальмівного впливу на кислотно-пептичну секрецію та стимуляції мукоїдно-електролітного компонента.

Результати. H_2-блокатор другого покоління нізатидин під час фракційного зондування шлунка знижував загальну кислотність на 34,3 %, концентрацію пепсину – на 23,9 %, підвищував концентрацію сіалових кислот у шлунковому соці на 24,5 %, у нерозчинному слизі – на 21,2 %; вміст іонів натрію у шлунковому соці та нерозчинному слизі збільшувався на 6,7 і 12,0 % відповідно. Натомість H_2-блокатор третього покоління фамотидин під час фракційного зондування шлунка знижував загальну кислотність на 45,0 %, концентрацію пепсину – на 28,4 %, підвищував концентрацію сіалових кислот у шлунковому соці на 24,6 %, у нерозчинному слизі – на 33,6 %; вміст іонів натрію у шлунковому соці та нерозчинному слизі збільшувався на 5,1 та 15,5 % відповідно. Порівняльний аналіз досліджуваних препаратів показав, що фамотидин достовірно ефективніше знижував кислотну та пептичну секрецію, а їх вплив на мукоїдно-електролітну продукцію був у межах статистичної похибки.

Висновки. H_2-блокатори гістамінових рецепторів другого (нізатидин) і третього (фамотидин) покоління гальмують кислотну продукцію та секрецію пепсину. Ці лікарські засоби підвищують середні значення концентрацій N-ацетилнейрамінових кислот та іонів Na^+ у шлунковому соці й нерозчинному слизі, що свідчить про їх стимулювальний вплив на процеси цитопротекції в системі шлунковий сік – нерозчинний слиз. Фамотидин ефективніше блокував кислотну та пептичну секрецію порівняно з нізатидином, натомість їх вплив на мукоїдно-електролітну секрецію достовірно не відрізнявся.

Ключові слова: виразкова хвороба дванадцятипалої кишки, H_2-блокатори гістамінової секреції, мукоїдно-електролітна секреція.

Peculiarities of Influence of Single Intragastric Administration of H_2-histamine Receptor Blockers of the Second (Nisatidine) and Third (Famotidine) Generation on Acid-Peptic and Mucoid-Electrolyte Secretion of the Stomach in Patients with Duodenal Ulcer

M. Pliatsko

Introduction. Antisecretory drugs are commonly used in the complex treatment of most diseases of the upper gastrointestinal tract. Today, proton pomp inhibitors (PPI) have a priority in the basic treatment for acid-dependent

diseases of the gastrointestinal tract due to its higher acid-blocking ability. However, PPI have a number of disadvantages, including resistance, nocturnal acid breakthrough, hyperplastic processes stimulation, mucosa atrophic changes and dysbiosis. To eliminate these undesirable effects H_2 -histamine receptor blockers which do not interfere in intracellular metabolism are recommended. Moreover, it was shown that H_2-histamine receptor blockers have a reciprocal effect on the production of mucosal defense factors, namely enhancing the synthesis of mucoid component and bicarbonate in gastric juice. Blockers of the second and third generation are the most commonly used in clinical practice. The impact of the H_2- histamine blockers (second and third generation) on acid-peptic and mucoid-bicarbonate secretion in patients with acid-dependent lesions of the gastrointestinal tract has not been sufficiently studied, but comparative estimation of their impact on the gastric protective factors in both media (gastric juice and insoluble mucus) have not been studied before.

The aim of the study. To investigate the peculiarities of the impact of H_2-histamine receptors blockers (second and third generation) on gastric acid-peptic and mucoid-electrolyte secretion in patients with duodenal ulcer after single intragastric administration of nizatidine and famotidin.

Materials and methods. 51 randomized patients with endoscopically confirmed diagnosis of duodenal ulcer in the exacerbation phase were investigated: nizatidine administered in 26 patients (f/m - 5/21) aged 18-68 years and famotidine – in 25 patients (f/m - 7/18) aged 21-70 years. All patients had a positive urease test for Helicobacter pylori. Fractional gastric tubing with submaximal histamine stimulation with further intragastral administration of H_2-histamine blocker was performed. Hydrochloric acid and pepsin in the gastric juice and N-acetylneuraminic acid and Na^+ ions in the gastric juice and insoluble mucus were analyzed in three portions: basal, after histamine stimulation and after nizatidine or famotidine administration. Finally, comparison between impacts of these preparations on the acid-peptic and mucoid-electrolyte secretion of the stomach was carried out.

Results. Intragastric administration of 150.0 mg nizatidine after submaximal histamine stimulation decreased total acidity by 33.1 % and pepsin secretion decreased by 23.9 %, meanwhile it increased N acetylneuraminic acid content in gastric juice and insoluble mucus by 24.5 % and 21.2 % respectively. Analogous changes are also revealed in the dynamics of Na^+ release, which directly correlates with the secretion of gastric mucosa of hydrocarbonate compounds. The production of this ion both in gastric juice and insoluble mucus increased by 6.7 % and 12.0 % respectively.

Intragastric administration of 40.0 mg famodine after submaximal histamine stimulation decreased total acidity by 45.0 % and pepsin secretion decreased by 28.4 %, meanwhile it increased N-acetylneuraminic acid content in gastric juice and insoluble mucus by 24.6 % and 33.6 % respectively. Analogous changes are also revealed in the dynamics of Na^+ release, which directly correlates with the secretion of gastric mucosa of hydrocarbonate compounds. The production of this ion both in gastric juice and insoluble mucus increased by 5.1 % and 15.5 % respectively.

The comparative characteristic of H_2-histamine receptor blockers impact on acid-peptic function shows higher efficiency of third-generation (famotidine) drug against second-generation drug (nizatidine) in acid-peptic secretion blocking, their influence on production of N-acetylneuraminic acids as a marker of mucoid secretion and sodium ions as an indicator of hydrocarbon secretion did not differ significantly.

Conclusions. Famotidine more effectively blocked acid and peptic secretion compared to nizatidine, but their stimulating impact on mucoid-electrolyte secretion was not significantly different.

Keywords: duodenal ulcer, H_2-secretion blocker, mucoid-electrolyte secretion.

УДК 615.03:616.13.002

А. А. Авагімян, Л. Г. Мкртчян
Єреванський державний медичний університет імені Мх. Гераци

Кардіотоксичність протипухлинних лікарських засобів (огляд літератури; опис клінічного випадку)

Вступ. Кардіоонкологія (рідше трапляється термін «онкокардіологія») – новітній перспективний суброзділ сучасної кардіології, сферою вивчення якого є механізм виникнення, діагностика та лікування уражень серцево-судинної системи, асоційованих як із токсичним впливом пухлини, наприклад, гіперкальціємія з властивими для неї кардіальними ускладненнями за наявності гормонально активного ракового переродження паратироцитів, так і з уживанням хіміотерапевтичних лікарських засобів (ЛЗ), наприклад, виникнення дилятаційної кардіоміопатії унаслідок застосування трастузумабу. Кардіоонкологія досліджує також синдром розпаду пухлини, що супроводжується гіперкаліємією, яка, як відомо, може призвести до повного зупинення серця.

Слід зазначити міждисциплінарний характер цієї проблеми, оскільки будь-який вияв кардіотоксичності, асоційованої із вживанням хіміотерапевтичних ЛЗ, вимагає негайного скликання консиліуму кардіологів і онкологів, а також, якщо можливо, сімейних лікарів, терапевтів, педіатрів, гематологів і клінічних токсикологів.

Мета дослідження. Зробити огляд наукової літератури, присвяченої кардіотоксичності протипухлинних лікарських засобів, подати опис клінічного випадку, який демонструє важливе значення цієї проблеми.

Матеріали й методи дослідження. Використано контент-аналіз і бібліосемантичний метод вивчення актуальних наукових досліджень за темою кардіотоксичності хіміотерапевтичних ЛЗ. Пошук джерел здійснено в наукометричних медичних базах інформації PubMedNCBI, Medline, ResearchGate за ключовими словами: кардіотоксичність, кардіоонкологія, антрациклініндукована кардіоміопатія, фібриляція передсердь, ліпоматоз серця, а також на базі Державної медичної бібліотеки Вірменської академії медичних наук. Наведено опис клінічного випадку (історія хвороби №Գ< 12.Ի:12.01.19).

Результати дослідження та їх обговорення. Огляд літератури. Відомо, що кожній ґрупі хіміотерапевтичних ЛЗ властиві механізми кардіотоксичності, які виявляються під час лікування онкологічних хворих.

Із огляду на широке застосування у клінічній практиці доксорубіцину, паклітакселу, трастузумабу і пертузумабу, доцільно проаналізувати механізми кардіотоксичності саме цих ЛЗ.

Антрациклінова кардіотоксичність зумовлена стимуляцією оксидативного стресу, спонтанного вільнорадикального пероксидного окиснення ліпідів (СПОЛ), руптурою сарколеми кардіоміоцитів, а також мітохондріальною дисфункцією, ушкодженням ґеному кардіоміоцитів і пригніченням топоізомерази. Для ЛЗ цієї ґрупи більш характерні пізні, швидко наростаючі прояви, зокрема, у вигляді антрациклініндукованої кардіоміопатії. Однак за наявності різних коморбідних уражень можливі й ранні прояви переважно у вигляді гострого коронарного синдрому [8].

Інгібітори протеосом, зокрема бортезоміб – порівняно нова ґрупа хіміотерапевтичних ЛЗ другої лінії, які призначають у разі наростання тяжкості хвороби після комбінованої хіміотерапії із застосуванням протипухлинних антрациклінових антибіотиків.

Для розуміння патофізіологічних механізмів цитотоксичності ЛЗ цієї ґрупи потрібно враховувати роль механізму. Убіквітин – протеосомний механізм протеїнової деґрадації – один із небагатьох механізмів підтримання внутрішньоклітинного гомеостазу [1]. Можна припустити, що відповідна реакція клітини на порушення білкової функції виникає за таким алґоритмом: здійснюється спроба до самоадаптації, тобто за допомогою шаперонів (зокрема, HSP70) запускаєть-

 © Авагімян А. А., Мкртчян Л. Г., 2019

ся фолдинґ деструктивного білка, після розкручування третинної і четвертинної структур якого відновлюється його нормальна структура de novo [2].

За неефективності раніше згаданих процесів запускається убіквітин-протеосомний механізм з ідентифікацією ушкодженого білка, представленого на лізосомах. Такий протеїн піддається деструкції на дрібні швидко- і легкорозчинні фраґменти з подальшою їх елімінацією, що також є адаптивним механізмом за наявності нефункціонуючого білка. Якщо і цей механізм недостатній, для відновлення клітинної функції запускається каскад каспаз (зокрема, каспаза 3), які самоактивуються, унаслідок чого настає апоптоз [4, 5]. Інгібування цього процесу призводить до збільшення кількості дефектних білків і накопичення інтерметаболітів, що спричинює міокардіодистрофію з подальшим пронекротичним результатом [3, 6, 7, 9].

Поширеність серцевої недостатності внаслідок уживання ЛЗ цієї ґрупи досить невелика, проте значно зростає за одночасного призначення хіміотерапевтичних ЛЗ інших ґруп, зокрема, антрациклінів і кортикостероїдів. Зазначимо також, що одночасне вживання антрациклінових ЛЗ та інгібіторів протеосом у рази посилює токсикоґенний взаємовплив, оскільки антрацикліни, як ми вже зазначали, стимулюють СПОЛ і детерґентний протеотоксичний вплив, що якоюсь мірою коректувалися за допомогою убіквітин-протеосомного шляху, а тому недостатність останнього призведе до ще тяжчого і швидкоплиннішого ураження кардіоміоцитів.

Розглянемо кардіотоксичні властивості трастузумабу. Як і пертузумаб, він є моноклональним антитілом, що зв'язується з HER2, пригнічує його активність. Кардіотоксичність трастузумабу не є несподіваною, оскільки у мишей із нокаутом ґена HER2 (у мишей позначається як ErbB2) дилятаційна кардіоміопатія виникала спонтанно. Мабуть, у мишей рецептор ґена ErbB2 бере участь у підтримуванні функцій кардіоміоцитів. Крім цього, кардіоміоцити, виділені з міокарда таких мишей, більш чутливі до антрациклінового токсичного ефекту. Цей факт підтверджує теорію про підвищений токсичний ефект доксорубіцину внаслідок припинення репарації клітин під час пригнічення HER2.

Отже, всі хіміотерапевтичні ЛЗ, попри їх високу ефективність, прямо або опосередковано призводять до загибелі кардіоміоцитів, причому, як скорочувальних, так і провідних. Таким чином, поперечно-посмугована серцева м'язова тканина втрачає смугастість, тобто дезорґанізується. Паралельно відбувається жирова дистрофія серця (ліпоматоз), причому спочатку за пилоподібним, а потім за дрібнокраплинним типом зі зміщенням клітинного ядра на периферію і дестабілізацією функціонування десмосом, унаслідок чого нерідко виникає синдром слабкості синусового вузла. Що більше, з віком зменшується кількість пейсмекерних клітин синусового вузла [4]. Через відмінність між електропровідністю жирової і м'язової тканини цей чинник відіграє провідну роль в утворенні вогнищ із підвищеною ектопічною активністю, дестабілізуючи електрофізіолоґічну константу міокарда.

Як відомо, гіперліпідемія є однією з основних причин виникнення атеросклерозу, хоча й ендотеліальна дисфункція з подальшою дестабілізацією протромбінового потенціалу ендотелію, що виникають як побічний ефект поліхіміотерапії (ПХТ), також чинить прямий проатероґенний вплив.

Атеросклероз – хронічна, з циклічним наростанням тяжкості хвороба, що виникає в результаті порушення жирового, вуглеводного та білкового обміну й характеризується ураженням цілісності судинної стінки артерій еластичного і м'язово-еластичного типу у вигляді щораз тяжчої осередкової інфільтрації в інтимі ліпідів і білків, а також надмірною активацією фіброцитів із подальшим реактивним розростанням сполучної тканини. Морфолоґічною детермінантою атросклерозного процесу є атеросклерозна бляшка – атерома, тоді як процес утворення бляшки називається атероґенезом. Атеросклерозна бляшка, викликаючи звуження просвіту артерії, провокує недостатність васкуляризації, тобто ішемію з властивою останній активацією різних чинників росту (зокрема, індукуючий фактор гіпоксії і фактор росту судинного ендотелію) та наступним виникненням дистрофічних і некротичних змін, причому як у судинах, так і в орґанах-мішенях, зокрема кардіоміоцитах.

Атеросклероз – найбільш частий різновид артеріосклерозу і супутник багатьох хвороб, зокрема, ішемічної хвороби серця, артеріальної гіпертензії, цукрового діабету.

Ініціація каскаду проатероґенного процесу починається з альтерації ендотелію судин, що має мультифакторіальний ґенез. Найважливіший механізм – альтерація ендотелію внаслідок модифікації структури ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), наприклад, у результаті активації СПОЛ у складі ЛПНЩ; ушкодження провокується вільними радикалами, що утворюються в процесі метаболізму або надходять ззовні. Під впливом СПОЛ у ЛПНЩ не тільки модифікується структура ліпідів, але й дестабілізується структура апопротеїнів. Окиснені ЛПНЩ захоплюються макрофаґами через сквенджер-рецептори. Цей механізм не реґулюється кількістю холестеролу, як у разі його надходження у клітини через специфічні рецептори, тому макрофаґи перевантажуються холестеролом і трансформуються у ксантомні клітини, які, осідаючи на внутрішню стінку судини, інфільтруються в субендотеліальний простір. У результаті інфільтрації утворюються жирові плями, які, зливаючись, утворюють жирові смужки, тобто ділянки жовтого або жовто-сірого кольору, шо не підносяться над поверхнею інтими. Ці смуги містять ліпіди, які виявляються тотальним забарвленням судини специфічними ліпідно-індикаторними барвниками на жири, наприклад суданом III. Спочатку жирові плями і смужки з'являються на задній стінці аорти і в місцях відходження її гілок, пізніше – у великих артеріях.

Опис клінічного випадку. Пацієнтка Н. А., 32 роки, нормостенічної будови, з індексом маси тіла 20,4, зі світло-пшеничним забарвленням шкірних покривів, із помірно розвиненою мускулатурою, колишня вчителька фізкультури, з обтяженим спадковим анамнезом онкологічного характеру, звернулася в районну поліклініку за місцем проживання зі скаргами на біль і невелике ущільнення в ділянці лівої молочної залози. Після огляду її скерували в онкологічний відділ Тегеранського онкологічного центру. Під час обстеження (січень 2013 р.) виявлено рак лівої молочної залози T2N0M0G2, нелюмінальний тип, Her2 / neu позитивний 3+. Результати остеосцинтиґрафічного обстеження підтвердили відсутність метастатичного ураження кісток. Із огляду на морфологічний варіант пухлини, на першому етапі комбінованого лікування проведено п'ять курсів поліхіміотерапії в АС режимі (доксорубіцин і циклофосфамід), із подальшим переходом на потрійний комплекс (паклітаксел, трастузумаб і пертузумаб). Після курсів поліхіміотерапії здійснено радикальну мастектомію. Пацієнтка зазначає, що всі курси переносила зі значним підвищенням артеріального тиску (до 160/118 мм рт. ст.). Алергічних реакцій не було. Після успішного курсу лікування вдалося досягти бажаної мети, тому призначення хіміотерапевтичних ЛЗ було припинене.

Пацієнтка повернулася до нормального способу життя, однак через 1-2 місяці почала відчувати епізодичний дискомфорт, а згодом і біль, у загрудинній ділянці, який виникав уночі або вдень під час підвищеного фізичного навантаження. Через збільшення частоти й тривалості епізодів дискомфорту, інколи й болю, а також різке зниження працездатності, пацієнтка звернулася в кардіологічний відділ Єреванської клінічної лікарні № 1 ЄДМУ імені Мх. Гераци.

Обстеження кардіолога показало:

1. Під час пальпації серця верхівковий поштовх визначається у V міжребер'ї по середньоключичній лінії. Аускультативно вислуховується нерегулярно-регулярний ритм, I тон – у V міжребер'ї, по середньоключичній лінії, трохи ослаблений. II тон – без змін. Шумів немає. Частота серцевих скорочень (ЧСС) 102 уд./хв, артеріальний тиск (АТ) 115/75 мм рт. ст.

2. Під час пальпації легень голосове тремтіння симетрично проводиться по обидва боки грудної клітки. Перкуторно – ясний легеневий звук із обох боків. Аускультативно вислуховується везикулярне дихання. Частота дихальних рухів (ЧДР) 17/хв. Сатурація кисню 95,0 %.

3. Під час пальпації абдомінальної ділянки патології не виявлено. Печінка не збільшена. Дизуричних явищ немає, м'язи передньої черевної стінки інтактні.

4. На електрокардіограмі (ЕКГ) зареєстровано:

- відсутність зубця P;
- наявність хвиль фібриляції (наявність так званих fine f-wave);
- нормальні, але нерегулярні комплекси QRS;
- незначну ST депресію (порушення вінцевого кровообігу в цьому випадку були індуковані тахікардією, оскільки не виявлено відхилень від норми в концентрації високоспецифічних, кардіоселективних маркерів міокардіонекрозу).

5. Ехокардіографічне (Ехо-КГ) дослідження не зареєструвало ураження клапанів серця, що вказує на наявність неклапанної ФП. Фракція викиду лівого шлуночка становила 60,0 %. Показники поздовжньої деформації і швидкості деформації в межах норми.

6. Під час проведення трансезофагальної ЕоКГ патології не виявлено, що має важливе клінічне значення, із огляду на високий ризик утворення тромбів (через внутрішньопередсердне порушення реології крові) та їх приховану локалізацію в вушку лівого передсердя в силу специфічної архітектоніки вушка лівого передсердя. Такі тромби значно погіршують прогноз у хворих із ФП унаслідок підвищення ризику виникнення гострого порушення церебрального кровообігу. Для запобігання розвитку інсультів, зокрема ішемічних, таким хворим рекомендована імплантація оклюдером Watchmen.

7. Під час проведення добового моніторування АТ середній показник становив 123/80 мм рт. ст. (пік 132 мм рт. ст.). Фіксували підвищену варіабельність АТ в нічний час. Усереднений добовий показник ЧСС дорівнював 92 уд./хв.

8. Під час проведення магніторезонансної томографії серця з гадолінієм візуалізовано наявність мультифокальних вогнищ уражень за дистрофічним типом, із властивою дезорганізацією інтраміокардіальної строми. Просвіт вінцевих артерій відкритий. З метою виключення мікроваскулярної стенокардії пацієнтці проведено дослідження перфузії з використанням гадолінійпосиленого стрес-МРТ з аденозином, однак субендокардіальних дефектів перфузії, унаслідок вінцевого обкрадання, в ділянках міокарда з неадекватною мікроциркуляцією не виявлено.

9. Під час проведення езофагогастродуоденоскопії жодних патологічних змін не виявлено. Проба на Helicobacter pylori негативна.

10. Вірусологічні тести, що включають цитомегаловірус, ВІЛ, віруси гепатиту В і С, а також вірус простого герпесу та вірус герпесу 4-го типу, негативні.

Отже, у пацієнтки діагностовано ФП, і оскільки органічної патології серця не виявлено, внутрішньовенно введено дронедарон, електрофізіологічні ефекти якого, згідно з класифікацією І. Ч. Воген – В. А. Вільямса, характерні для всіх чотирьох класів антиаритмічних препаратів. Після введення цього ЛЗ майже «на голці» ліквідовано ФП і відновлено синусовий ритм.

Після стабілізації стану пацієнтки проведено загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові, досліджено показники тропоніну T і I, передсердного натрійуретичного пептиду, С-реактивного протеїну, кортизолу, показники ліпідного, тироїдного, паратироїдного і електролітного профілю, а також показники печінкових трансаміназ, вітаміну D, B12, гомоцистеїну та інтерлейкіну (ІЛ)-17.

Результати проведеного скринінґу продемонстрували значну дестабілізацію показників ліпідного профілю, причому до проведення курсів ПХТ показники ліпідного профілю були в межах норми. Аналоґічно фіксували незначне підвищення показників печінкових трансаміназ (табл. 1).

Таблиця 1

Порівняльна характеристика маркерів ліпідного профілю у пацієнтки до початку поліхіміотерапії (1), під час звернення у кардіолоґічний відділ (2) і після лікування алірокумабом (3)

Найменування аналізу	Матеріал, який використовували	Результати			Норма, ммоль/л
		1	2	3	
Холестерол загальний	Сироватка крові	3,4	8,9	3,1	2,90–5,20
ЛПНЩ	Сироватка крові	2,2	3,34	1,1	0,00–3,30
ЛПДНЩ	Сироватка крові	0,21	1,71	0,5	0,13–1,63
ЛПВЩ	Сироватка крові	1,22	4,40	1,1	1,03–1,55
Триґліцериди	Сироватка крові	12,0	14,0	11,0	0,00–2,25
Індекс атероґенності	-	норм.	підвищ.	норм.	розрахунок

Із огляду на наявність гіперліпідемії і зниження толерантності до фізичного навантаження, проведено TREADMILL тест, результат якого виявився неґативним.

Загальний аналіз сечі: колір солом'яний, питома вага 1016, протеїнурії, ґлюкозурії і циліндрурії немає, pH сечі – 6,8. Рентґенолоґічне дослідження орґанів грудної клітки: легеневі поля звичайної прозорості, легеневий малюнок чіткий, вогнищеві та інфільтративні зміни в легенях не визначаються. Синуси вільні. Зміщення орґанів середостіння немає, тінь серця без змін. Кісткові структури і м'які тканини без видимої патолоґії.

Під час ультразвукового дослідження орґанів черевної порожнини і заочеревинного простору виявлені дифузні, незначні ліподистрофічні зміни підшлункової залози.

Таким чином, аналіз даних анамнезу й результатів фізикальних, лабораторних та інструментальних досліджень дає змогу оцінити стан пацієнтки за такими шкалами: 1) III функціональний клас HRA (виражені симптоми, нормальна повсякденна активність утруднена); 2) CHA2DS-VASc шкала = 2 бали (гіперліпідемія, АГ в анамнезі, показники гемостазу в межах норми, потреби в застосуванні антиаґреґантів немає).

Після обстеження хворій призначено гіполіпідемічний препарат із ґрупи статинів – п/ш ін'єкції препарату алірокумаб (Praluent®) дозою 75,0 мґ 1 раз на 14 днів, інтраміокардіальний цитопротектор, мембраностабілізатор триметазидин (Preductal MR®) дозою 35,0 мґ 1 раз на добу, гепатопротектор адеметіонін (Heptral®) дозою 400,0 мґ двічі на добу, некардіоселективний β-адреноблокатор соталол (Sotalex®) дозою 80,0 мґ двічі на добу per os, а також проведено 10-денний холтерівський моніторинґ EVENT, який працює в онлайн- режимі.

Через три дні під час вживання β-адреноблокатора і проведення онлайн-моніторинґу зареєстровано пароксизм ФП, а тому дозу соталолу збільшили вдвічі, що сприятливо позначилося на електрофізіолоґічній провідності. На шостий день знову зареєстровано стійкий пароксизм ФП, і пацієнтку перевели в кардіолоґічний відділ. Під час розпитування з'ясувалося, що пацієнтка відчувала спонтанний дискомфорт і біль за грудниною, страх (що тривало приблизно півтори години), причому відзначала подібність болю з таким до початку вживання антиаритмічного препарату. Електрокардіоґрафічні критерії гострого коронарного синдрому відсутні. Показник тропоніну був у нормі. Ехокардіоґрафічних ознак гострого коронарного синдрому і запальних хвороб серця не виявлено. Фармаколоґічна проба з нітроґліцерином неґативна. Повторний скринінґ маркерів ліпідного профілю був у межах норми.

З метою швидкого відновлення синусового ритму здійснено премедикацію антиаритмічним препаратом третього класу ібутилідом (Corvert®) для зниження порогу дефібриляції, з подальшим проведенням трансторакальної кардіоверсії, виконаної за допомогою двофазних зовнішніх дефібриляторів. Після цієї процедури ритм відновився. Проведено повторне дослідження, яке не виявило жодних клінічно значущих змін. Після проведення електричної кардіоверсії пацієнтці призначили антиаритмичний препарат аміодарон (Cordarone®), проте через його токсичність рекомендовано планове проведення радіочастотної абляції. Для контролю синусового ритму пацієнтці щотижня робили ЕКҐ в районній поліклініці за місцем проживання; жодних порушень ритму та провідності не зареєстровано.

Через місяць, під час планового візиту до кардіолоґа, пацієнтка поскаржилася на зниження пам'яті, згрубіння голосу, сонливість удень, ламкість нігтів, порушення менструального циклу і зниження працездатності. Під час огляду виявлено пастозність, звуження очних щілин і скутість рухів, пульс 52 уд./хв. Запідозрено гіпотироз і проведено дослідження функції щитоподібної залози, що підтвердило передбачуваний діаґноз. Пацієнтці призначили L-тироксин дозою 25,0 мкґ/добу впродовж двох місяців, після чого, після повторного скринінгу, зафіксовано нормалізацію маркерів тироїдного статусу (табл. 2).

Зменшення вмісту T_3 і T_4 і збільшення вмісту ТТГ свідчить про наявність гіпотирозу. Гіпотироз у цьому випадку є побічним ефектом аміодарону, тобто проявом токсичності (ятроґенний гіпотироз). Гіпотироз маніфестував, незважаючи на те що доза аміодарону становила 200,0 мґ/добу з перервою у вихідні дні.

Таким чином, через побічні ефекти, пацієнтка погодилася на проведення абляції. Під час проведення картинґу ектопічне вогнище micro-re-entry було ідентифіковане в осередку crista terminalis. Катетерна абля-

ція пройшла успішно, пацієнтці призначено вживання β-блокатора соталолу впродовж п'яти місяців із поступовим зменшенням дози. Після абляції повторно проведено дослідження показників ліпідограми, на якій усі маркери атероґенезу були в межах норми.

Таблиця 2

Порівняльна характеристика маркерів тироїдного профілю до, під час вживання аміодарону і після вживання L-тироксину

Найменування аналізу	Матеріал, який використовували	Результати			Норма
		1	2	3	
T_3	Сироватка крові	2,8	0,9	2,6	1,3–3,1 nmol/L
T_4	Сироватка крові	132,0	59,3	121,0	66,0–181,0 nmol/L
ТТГ	Сироватка крові	0,44	4,8	1,0	0,27–4,20 μIU/ml
Тироглобулін	Сироватка крові	51,0	63,6	54,0	3,5–77,0 ng/ml
anti-TPO	Сироватка крові	12,0	14,6	11,7	<34,0 IU/ml
anti-TG	Сироватка крові	17,4	21,2	22,1	<115,0 IU/ml
CRP	Сироватка крові	1,6	2,2	2,5	<5,0 mg/L
Висновок сонографіста	Дифузне збільшення щитоподібної залози				

Від моменту проведення абляції і дотепер пацієнтка двічі на рік проходить скринінґові обстеження, в результаті яких реєструється збережений синусовий ритм. Після припинення вживання статинів показник холестерину стабільний, у межах референтних значень. Контроль концентрації холестерину передбачав дотримання правильного харчування, здорового способу життя, вживання натуральних вітамінів ґрупи В, токоферолу та Omega-3.

Таким чином, пацієнтці поставлено діаґноз: С50.9 злоякісний утвір лівої молочної залози неуточненої частини (діаґноз онколоґа), І48 ятроґенна ФП, Е03 ятроґенний гіпотироз і Е78 ятроґенна гіпердисліпідемія.

У цьому випадку ФП і гіперліпідемія розглядаються як ускладнення протипухлинної курації, оскільки до початку курсу лікування комплексне клінічно-лабораторне та інструментальне обстеження не виявило ознак ураження серця і порушень ліпідного обміну. Для виключення обтяженої спадковості були обстежені кровні родичі пацієнтки, нікому з них порушень ритму серця та дисліпідемії не діаґностовано. Тобто ФП і гіперліпідемія є проявом кардіотоксичності (ятроґенії), що є актуальною медико-соціальною проблемою, над якою працюють провідні світові науково-дослідні центри.

Щоб запобігти кардіолоґічним ураженням, перед призначенням специфічних протипухлинних ЛЗ рекомендовано скориґувати всі модифіковані чинники ризику серцево-судинних хвороб. Рекомендовано під час проведення хіміотерапії застосовувати антиоксиданти (куркумін, ресвератрол), цитопротектори (триметазидин, мелдоніум), а інколи інгібітори АПФ (периндоприл, еналаприл, лізиноприл), статини (аторвастатин), а також α- і β-адреноблокатори карведилолу.

Висновок. Хіміотерапія є потенційним чинником ризику серцево-судинних хвороб, ініціація яких може мати як гострий (гострий коронарний синдром), так і відтермінований (дилятаційна кардіоміопатія) характер.

Список літератури

1. Anne H, Paaladinesh T, Javid M. Cardiac toxicities in the era of precision medicine: underlying risk factors, target therapies, and cardiac biomarkers. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2018;38(1):764-774. https://doi.org/10.1200/EDBK_208509
2. Araujo-Gutierrez R, Ibarra-Cortez S, Step J et al. Incidence and outcomes of cancer treatment-related cardiomyopathy among referrals for advanced heart failure. J Cardio Oncol. 2018;12(4):45-66. https://doi.org/10.1186/s40959-018-0029-y
3. Babiker H, McBride A, Newton M et al. Cardiotoxic effects of chemotherapy: A review of both cytotoxic and molecular targeted oncology therapies and their effect on the cardiovascular system. Crit Rev Oncol Hematol. 2018;126(4):186-200. https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2018.03.014
4. Jay S, Murthy A, Hawkins J et al. An engineered bivalent neuregulin protects against doxorubicin-induced cardiotoxicity with reduced proneoplastic potential. Circulation. 2013;128(4):15. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002203
5. Kovacs R, Burris H. WITHDRAWN: Cardio-Oncology: Stronger Together. J Am Coll Cardiol. 2019;31(2):735-743. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.07.041
6. Manolis A, Manolis T, Mikhailidis D et al. Cardiovascular safety of oncologic agents: A double-edged sword even in the era of targeted therapies. Expert Opin Drug Saf. 2018;17(9):875-892. https://doi.org/10.1080/14740338.2018.1513488
7. Moiseev V, Kiyakbayev G, Lazarev P. Textbook of "Cardiomyopathy and myocarditis updates". Moscow: GEOTAR-media; 2017.
8. Oikonomou E, Anastasiou M, Siasos G et al. Cancer Therapeutics-Related Cardiovascular Complications. Mechanisms, Diagnosis and Treatment. Curr Pharm Des. 2018;24(37):4424-4435. https://doi.org/10.2174/1381612825666190111101459
9. Van Linthout S, Tschope C. Viral myocarditis: a prime example for endomyocardial biopsy-guided diagnosis and therapy. Curr Opin Cardiol. 2018;33(3):325-333. https://doi.org/10.1097/HCO.0000000000000515

Стаття надійшла до редакції журналу 14.11.2019 р.

Кардіотоксичність протипухлинних лікарських засобів (огляд літератури; опис клінічного випадку)

А. А. Авагімян, Л. Г. Мкртчян

Вступ. Кардіоонкологія (онкокардіологія) – новітній перспективний міждисциплінарний підрозділ сучасної кардіології, сферою вивчення якого є механізми виникнення, діагностика та лікування уражень серцево-судинної системи, асоційованих як із токсичним впливом пухлини, так і з застосуванням хіміотерапевтичних лікарських засобів (ЛЗ), а також синдром розпаду пухлини, який призводить до гіперкаліємії, що, як відомо, може стати причиною асистолії.

Мета. Зробити огляд наукової літератури, присвяченої кардіотоксичності протипухлинних лікарських засобів, подати опис клінічного випадку, який демонструє важливе значення цієї проблеми.

Матеріали й методи. Використано контент-аналіз, метод системного та порівняльного аналізу, бібліосемантичний метод вивчення актуальних наукових досліджень за темою кардіотоксичності хіміотерапевтичних ЛЗ. Пошук джерел здійснено в наукометричних медичних базах інформації PubMedNCBI, Medline, ResearchGate за ключовими словами кардіотоксичність, кардіоонкологія, антрациклініндукована кардіоміопатія, фібриляція передсердь, ліпоматоз серця, а також на базі Державної медичної бібліотеки Вірменської академії медичних наук. Описано клінічний випадок (історія хвороби №Գ 12.Իս:12.01.19).

Результати. Серед хіміотерапевтичних ЛЗ, із властивими механізмами кардіотоксичності, у клінічній практиці широко застосовуються доксорубіцин, паклітаксел, трастузумаб і пертузумаб. Кардіотоксичний ефект цих ЛЗ є результатом впливу оксидативного стресу – порушення балансу в системі прооксидантів – антиоксидантів, збільшення інтраміокардіального вмісту кальцію (кальцієвий стрес), що призводить до морфофункціональної дестабілізації міокарда.

Щоб запобігти кардіологічним ураженням, перед призначенням специфічних протипухлинних ЛЗ рекомендовано скоригувати всі модифіковані чинники ризику серцево-судинних хвороб. Під час проведення хіміотерапії рекомендовано застосовувати антиоксиданти (куркумін, ресвератрол), цитопротектори (триметазидин, мелдоніум), а інколи – інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (периндоприл, еналаприл, лізиноприл), статини (аторвастатин), а також α- і β-адреноблокатори карведилолу.

У клінічному випадку описано прояв так званої пізньої кардіотоксичності у вигляді фібриляції передсердь у хворої на рак лівої молочної залози, яка отримувала поліхіміотерапію з використанням доксорубіцину, циклофосфаміду, паклітакселу, трастузумабу, пертузумабу.

Висновок. Застосування поліхіміотерапії є суттєвим чинником ризику виникнення і наростання тяжкості серцево-судинних хвороб як гострого (гострий коронарний синдром), так і відтермінованого (дилятаційна кардіоміопатія) характеру, а тому потребує особливої уваги лікарів та використання відповідних превентивних заходів.

Ключові слова: кардіотоксичність, кардіоонкологія, фібриляція передсердь, коморбідність.

Cardiotoxicity of Chemotherapeutic Drugs (Literature Review and Clinical Case Description)

Ashot A. Avagimyan, Lusine G. Mkrtchyan

Introduction. Oncological diseases are currently one of the leading causes of death due to the cardiovascular diseases. At the same time, modern antitumor therapy, including chemotherapy, radiation therapy, targeted therapy, allows life-saving and social adaptation of the cancer patients for decades. However, the use of anticancer therapy is limited due to their side effects. In some cases, severe cardiotoxic effects and complications (coronary heart disease, microvascular angina, systolic or diastolic myocardial dysfunction/cardiomyopathy, chronic heart failure, arterial or pulmonary hypertension, strokes, pericarditis, arrhythmias, thromboembolism of the pulmonary artery, etc.), can extremely adversely affect the prognosis of these patients.

That is why, in recent years, cardiooncology has increasingly been the focus of attention of the scientists, however, many aspects of this important interdisciplinary problem are still poorly studied. Obviously, the successful treatment of the cancer patients requires the collaboration of cardiologists, oncologists, chemotherapists, radiation therapists and specialists in the field of imaging technologies. However, in our country, there is still no coordination of scientific research in this area, as a result, there are no multifaceted studies, manuals and recommendations, scientific and practical programs for the prevention, diagnosis and treatment of various manifestations of cardiotoxicity. The degree of involvement in the therapeutic and diagnostic process and the level of interaction between representatives of the corresponding disciplines have not been determined yet.

The aim of study. To review the world literature on the cardiotoxicity of anticancer drugs and provide a description of the clinical case that demonstrates the importance of this problem.

Materials and methods. We used content analysis, a method of system and comparative analysis, a bibliosemantic method for studying relevant scientific research on the topic of cardiotoxicity of chemotherapeutic drugs. The data was searched in scientometric medical information databases PubMed, NCBI, Medline, ResearchGate for the key words: cardiotoxicity, cardiooncology, anthracycline cardiomyopathy, atrial fibrillation, cardiac lipomatosis, as well as on the basis of the State Medical Library of Academy of Medical Sciences of Armenia. At the end of the article, the clinical case is described.

Results. Among the all chemotherapeutic drugs with the inherent mechanisms of cardiotoxicity, which are widely used in clinical practice, are doxorubicin, paclitaxel, trastuzumab and pertuzumab. To date, the most studied field is the cardiotoxicity of anthracycline drugs. Anthracyclines are highly effective in the treatment of solid tumors and malignant diseases of the blood system, but due to their expressed side effects on the heart, failure to use them can negatively affect the prognosis. On the other hand, anthracyclines can irreversibly damage the heart, which, in turn, also influences the prognosis. For example, doxorubicin is associated with the occurrence of congestive heart failure in 5.0 % of cases, when a cumulative lifespan dose of 400.0 mg/m^2 is reached, and the higher doses lead to the exponential increase in risk, up to 48.0 % at 700.0 mg/m^2. However, the susceptibility to anthracyclines in patients is very different. While many people tolerate their standard dose without any long-term complications, drug-induced cardiac toxicity in some patients may occur after the first dose. The most common pathophysiological mechanism of anthracycline cardiotoxicity is described by the oxidative stress hypothesis, which implies that the generation of reactive oxygen species and lipid peroxidation of the cell membrane damages cardiomyocytes. It is assumed that there are also other mechanisms that play a definite role in the process. Cardiotoxicity of anthracyclines can be acute, early or late. Acute cardiotoxicity is manifested mainly by the development of supraventricular arrhythmia, transient left ventricular dysfunction and electrocardiographic changes. It develops in less than 1.0 % of patients immediately after the drug infusion and is usually reversible. However, acute cardiac dysfunction may also reflect the damage of myocytes, which may ultimately develop into early or late cardiotoxicity. There is no proven tactic to determine reversibility of the heart dysfunction or its progressive being; however, an increase in cardiac biomarkers may indicate a risk for patients with long-term cardiotoxicity.

Other standard chemotherapy drugs that can cause myocardial dysfunction and heart failure are cyclophosphamide, cisplatin, ifosfamide, and taxanes (docetaxel). Cyclophosphamide cardiotoxicity is relatively rare and is primarily observed in the patients receiving large doses (>140.0 mg/kg) prior to the bone marrow transplantation. Heart failure usually occurs within a few days after the drug administration, and the risk factors include total bolus dose, old age, combination therapy with other antitumor agents and the mediastinal radiation. Some alkylating agents similar to cyclophosphamide, such as cisplatin and ifosfamide, occasionally cause heart failure due to several pathological effects, including myocardial ischemia. Additionally, chemotherapy with platinum preparations requires the administration of large intravenous volumes to avoid platinum toxicity. Namely, it is the volume overload in already existing myocardial affection (rather than direct toxicity) that often leads to a debut or recurrent episode of heart failure. Docetaxel, a drug often used in the breast cancer treatment, in combination with other anthracyclines, cyclophosphamide, or trastuzumab, has also been shown to increase the likelihood of heart failure; however, the contribution of individual drugs to the regimens involving several drugs is often difficult to assess.

Some reports suggested that taxanes may be safer for the patients with existing left ventricular dysfunction who should avoid anthracyclines, but the absolute risks of cardiotoxicity of taxanes are still unknown. However, there are serious disputes regarding the patients with breast cancer, for whom the real advantage of using anthracyclines instead of taxanes is not as obvious as in the case of treatment of lymphoma or sarcoma. The risk/benefit assessment should include both the risk factors for individual patients and the potential efficacy based on the characteristics of the tumor.

In order to prevent the cardiological complications, it is recommended to correct all modified risk factors for cardiovascular diseases before prescribing specific antitumor drugs. When conducting chemotherapy, it is recommended to use antioxidants (curcumin, resveratrol), cytoprotectors (trimetazidine, meldonium), and sometimes inhibitors of the angiotensin-converting enzyme (perindopril, enalapril, lisinopril), statins (atorvastatin), and also α- and β-adrenoblocker carvedilol. In the desribed clinical case, the manifestation of the so-called late cardiotoxicity in the form of atrial fibrillation in a patient with left breast cancer who received polychemotherapy using doxorubicin, cyclophosphamide, paclitaxel, trastuzumab, pertuzumab is depicted.

Conclusions. Chemotherapy is a potential risk factor for the cardiovascular diseases development, inatiation of which can have or acute (acute coronary syndrome) or delayed (dilated cardiomyopathy) character.

Keywords: cardiotoxicity, cardiooncology, atrial fibrillation, comorbidity.

ВИМОГИ ДО СТАТЕЙ

І. Загальні вимоги

1. До друку приймаються завершені наукові статті, що раніше не публікувалися, за всіма напрямами 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, анґлійська, німецька, російська.

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

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

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

3.3. Вказання мети статті та завдань;

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

3.5. Висновки і перспективи подальших досліджень у цьому напрямі.

ІІ. 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 абревіатур);

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

1.5. Фотоґрафія (електронна, кольорова, на білому тлі, з роздільною здатністю 500 dpi) першого автора, якщо тільки два автори − дві фотоґрафії.

2. Вимоги до написання тексту статті:

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

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 ONSORT (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 гістолоґічною номенклатурами, назви хвороб – за МКХ X перегляду, назви фармакологічних лікарських засобів (ЛЗ) – з малої літери за діючою речовиною згідно Державної Фармакопеї (XXI);

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

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

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

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

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

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

2.9. Ілюстративні матеріали (фотоґрафії, малюнки, креслення, діаґрами, ґрафіки тощо) позначаються як «рис.», уміщуються в тексті після посилання на них і нумеруються за порядком згадування їх у статті. Фотоґрафії 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 кеґля 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 − літературні джерела спочатку кирилицею, з дослівним їх перекладом на анґлійську мову (перекладену інформацію взяти у круглі дужки), а потім латиницею в ориґіналі (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 бібліоґрафічному описі друкованих творів» (ГОСТ 7.11–78 та 7.12–77), а також за ДСТУ 3582–97 «Скорочення слів в українській мові в бібліоґрафічному описі»). У списку літератури оригінальних праць (за останніх п'ять–вісім років) – до 15 джерел, у оглядах – до 50 джерел (50,0 % не менш ніж п'ятирічної давності). Кожне джерело починати з окремого рядка. Посилання на бібліоґрафічні джерела (номер) у тексті подавати у квадратних дужках. За вірогідність списку літератури відповідає автор.

4. Анотації писати структуровані, зі 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 анґлійською 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) анґлійською чи німецькою мовами; якщо статті анґлійською чи німецькою мовами – короткі резюме анґлійською 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 редколеґії.

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

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

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

III. Вимоги до порядку подання статті до редакції

1. Лист-клопотання з підписом керівника.

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

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

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

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

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

До уваги авторів

1. Статті, що не відповідають викладеним вище вимогам, редакція не приймає, оригінали, не прийняті до опублікування, авторам не повертаються.
2. Усі статті рецензуються інкоґніто експертами за науковими напрямами. Редакція залишає за собою право на їх наукове і літературне редаґування. За потреби праця може бути повернена авторам для доопрацювання.
3. Автор(-и) несе (-уть) повну відповідальність за зміст і вірогідність публікації, а рекламодавці – за зміст реклами.
4. Гонорар авторам не виплачується, після публікації всі авторські права належать редакції, без її дозволу передрук праць заборонено.
5. Публікації матеріалів у журналі платні: одна сторінка у форматі А4 (29 рядків з інтервалом 1,5) – 4,0 $ США за курсом НБУ + 4,0 $ США (за курсом НБУ) за індекс DOI статті, отриманий через Crossref. Оплата здійснюється після їх рецензування, про що авторів повідомляють додатково. Кошти перераховуються згідно з виставленим рахунком.

Матеріали до редакції можуть надходити:

1. Надсиланням поштою на адресу: редакція журналу «Львівський клінічний вісник», І поверх терапевтичної клініки ЛОКЛ, вул. Некрасова, 4, м. Львів, 79010, Україна.
2. Пересиланням e-mail на адресу: «lkvisnyk@gmail.com».
3. Передаванням відповідальному секретареві доц. Абрагамович Уляні Орестівні в офіс «ЛКВ» за адресою: редакція журналу «Львівський клінічний вісник», І поверх терапевтичної клініки ЛОКЛ, вул. Некрасова, 4, м. Львів 79010, Україна.