

УКРАЇНСЬКИЙ ТЕРАПЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

ЗАСНОВАНИЙ У 1998 РОЦІ

**Рецензоване науково-практичне спеціалізоване
видання терапевтів і сімейних лікарів**

- Коморбідні стани внутрішніх захворювань
- Профілактика хронічних неінфекційних захворювань
- Алергологія
- Гастроентерологія
- Ендокринологія
- Імунологія
- Кардіологія
- Неврологія
- Психосоматика
- Пульмонологія
- Раціональне харчування
- Ревматологія

Метаболічно здорове
і нездорове ожиріння

Помилки при оцінці харчування
пацієнтів із хронічними
захворюваннями печінки

Спеції як засіб посилення
дієтичної реабілітації

UKRAINIAN
THERAPEUTICAL
JOURNAL
FOUNDED IN 1998



ВІТАПОЛ
видавнича група

www.utj.com.ua
www.vitapol.com.ua

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ТЕРАПІЇ ІМЕНІ Л. Т. МАЛОЇ

УКРАЇНСЬКИЙ ТЕРАПЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

ЗАСНОВАНИЙ У 1998 РОЦІ

**Рецензоване науково-практичне спеціалізоване
видання терапевтів і сімейних лікарів**

Журнал включено до Переліку наукових фахових
видань України з медичних наук. Категорія «Б»
Додаток 5 до наказу Міністерства освіти і науки України
№ 1188 від 24.09.2020 р.

Журнал зареєстровано в міжнародних наукометричних системах
та спеціалізованих каталогах Index Copernicus, Google Scholar,
Science Index, JIFACTOR, Ulrich's Periodicals Directory, Scientific Indexing
Services, ResearchBib, ICMJE, Polska Bibliografia Naukowa, CrossRef

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

Матеріали публікуються в УРЖ «Джерело»

УКРАЇНСЬКИЙ ТЕРАПЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Головний редактор Г. Д. Фадєєнко

Редакційна колегія

Абрагамович О. О. (Львів)
Бабак О. Я. (Харків) (науковий редактор)
Біловол О. М. (Харків)
Гаргін В. В. (Харків)
Гріднев О. Є. (Харків)
Дикун І. (Дикун І.) (Ессен, Німеччина)
Железнякова Н. М. (Харків)
Ісаєва Г. С. (Харків)
Іщейкін К. Є. (Полтава)
Коваль С. М. (Харків)

Колеснікова О. В. (Харків) (заступник головного редактора)
Копиця М. П. (Харків)
Коркушко О. В. (Київ)
Наркевич К. (Narkiewicz K.) (Гданьск, Польща)
Несен А. О. (Харків)
Петюніна О. В. (Харків)
Рудик Ю. С. (Харків)
Серік С. А. (Харків)
Чернишов В. А. (Харків)
Шалімова А. С. (Харків)

Засновники

Державна установа
«Національний інститут терапії
імені Л. Т. Малої НАМН України»,
ПП «ІНПОЛ ЛТМ»

Реєстраційне свідоцтво

КВ № 16646-5118ПР від 21.05.2010 р.

Рекомендовано Вченою радою Національного інституту терапії імені Л. Т. Малої НАМН України

Протокол № 5 від 03.06.2022 р.

Видавець

ПП «ІНПОЛ ЛТМ»
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
ДК № 5460 від 15.08.2017 р.

Комп'ютерна верстка

В. С. Мамчич

Періодичність

4 рази на рік

Друк

ФОП Гордукова І. Є.
м. Кам'янець-Подільський,
вул. Привокзальна, 20
(код ЄДРПОУ 2228230489)

Підписано до друку 23.06.2022 р.

Ум. друк. арк. 10,92

Формат 60 × 84/8

Папір офсет., безкислотний ∞

Друк офсет. Замовлення № 1-22Т

Тираж 1100 прим.

Адреса редакції та видавця

03179, м. Київ,
вул. Академіка Єфремова, 19а, оф. 3

Телефон

(44) 298-00-60, (44) 298-00-61

E-mail: vitapol3@gmail.com

Відповідальність за зміст, добір та викладення фактів у статтях несуть автори, за зміст та оформлення інформації про лікарські засоби — замовники. Передрук опублікованих статей можливий за згоди редакції та з посиланням на джерело.

Знаком □ позначена інформація про лікарські засоби для медичних працівників.

Матеріали зі знаком © друкуються на правах реклами.

За зміст рекламних матеріалів відповідають рекламодавці.

Видання призначене для фахівців галузі охорони здоров'я.

© ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України», 2022

© ПП «ІНПОЛ ЛТМ», 2022

www.utj.com.ua, www.vitapol.com.ua

ЗМІСТ

CONTENTS

- 5 Визначні події з історії
харківської терапевтичної школи
**Л. М. Грідасова, О. М. Кулешова,
Т. А. Лавренко**

Outstanding events in the history
of the Ukrainian therapeutic school
**L. M. Gridasova, O. M. Kuleshova,
T. A. Lavrenko**

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ORIGINAL RESEARCH

- 9 Епігенетичний вік та роль чинників
метаболічно-асоційованих захворювань
у прискоренні темпу старіння
**О. В. Колеснікова, О. Є. Запоровальна,
А. В. Потапенко, Т. М. Бондар,
А. О. Радченко**

Epigenetic age and role of factors
of the metabolic-associated diseases
in accelerating of aging rates
**O. V. Kolesnikova, O. Y. Zaprovalna,
A. V. Potapenko, T. M. Bondar,
A. O. Radchenko**

- 16 Порівняння впливу спіронолактону
та моксонідину як четвертого компонента
терапії резистентної гіпертензії
на жорсткість магістральних артерій
Ю. М. Сіренко, О. Л. Рековець, О. О. Торбас

Comparison of the effects of spironolactone
and moxonidine as the fourth component
of the resistant hypertension therapy
on the arterial stiffness
Yu. M. Sirenko, O. L. Rekovets, O. O. Torbas

- 23 Практичне застосування окремих
показників для прогнозування
патологічного ремоделювання
лівого шлуночка після гострого інфаркту
міокарда з елевацією сегмента ST
**О. В. Петюніна, М. П. Копиця, І. Р. Вишневська,
Т. Є. Стороженко, А. В. Кобець**

Practical use of the markers
for prediction of adverse
left ventricular remodeling
after acute ST segment elevation
myocardial infarction
**O. V. Petyunina, M. P. Kopytsya,
I. R. Vyshnevskya, T. Y. Storozhenko, A. V. Kobets**

- 31 Внесок поєднаної кардіометаболічної
патології у зміну темпу старіння
в різних вікових групах
**О. В. Колеснікова, А. О. Радченко,
О. Є. Запоровальна, Т. А. Лавренко**

Contribution of combined cardiometabolic
pathology to the changes in aging rate
in different age groups
**O. V. Kolesnikova, A. O. Radchenko,
O. E. Zaprovalna, T. A. Lavrenko**

- 39 Поліморфізм гена ACE
та особливості ниркових порушень
у хворих на цукровий діабет 2 типу
**А. О. Несен, П. С. Семенових,
К. О. Савічева, В. Ю. Гальчінська**

ACE gene polymorphism
and features of kidney disorders
in patients with type 2 diabetes mellitus
**A. O. Nesen, P. S. Semenovych,
K. O. Savicheva, V. Y. Galchinska**

- 44 Поліморфізм гена FABP2(Ala54Thr) і антропометричні, ліпідні та глюкометаболічні показники під час розширення фізичних навантажень

**І. Р. Комір, Н. Ю. Ємельянова,
Л. Л. Петеньова**

Polymorphism of the FABP2 gene (Ala54Thr) and anthropometric, lipid and glucometabolic parameters during strengthening of physical activity

**I. R. Komir, N. Yu. Emelyanova,
L. L. Peteneva**

- 52 Прогнозування несприятливого перебігу серцевої недостатності у хворих із супутньою тиреоїдною патологією

С. М. Пивовар, Ю. С. Рудик, Л. В. Паніна

Prediction of unfavorable course of heart failure in patients with concomitant thyroid pathology

S. M. Pyvovar, Y. S. Rudyk, L. V. Panina

ОГЛЯДИ

- 62 Помилки при оцінці харчування пацієнтів із хронічними захворюваннями печінки та рекомендації як їх уникнути: за матеріалами Європейського гастроентерологічного тижня (2021)

Г. Д. Фадєєнко, Я. В. Нікіфорова

Mistakes in assessing the nutrition of patients with chronic liver disease and practical recommendations on how to avoid them: essentials of the United European Gastroenterological Week (2021)

G. D. Fadieienko, Y. V. Nikiforova

- 68 Вплив порушень сну на формування та перебіг серцево-судинних захворювань. Огляд літератури

О. О. Буряковська, Г. С. Ісаєва

The impact of sleep disorders on the formation and course of cardiovascular diseases. Review

O. O. Buriakovska, G. S. Isayeva

- 78 Метаболічно здорове і нездорове ожиріння: сучасні погляди на головні відмінності. Огляд літератури

В. А. Чернишов

Metabolically healthy and unhealthy obesity: contemporary views on the main differences. Review

V. A. Chernyshov

- 87 Спеції як один з важливих засобів посилення дієтичної реабілітації хворих з явищами поліморбідності, коморбідності та інфекційними процесами у контексті новітніх досягнень. Огляд літератури та дискусія

**Л. О. Волошина, О. І. Волошин,
О. І. Доголіч, І. В. Присяжнюк**

Spices as one of the important agents to enhance dietary rehabilitation of patients with the phenomena of poly- and comorbidity and infectious processes in the context of the latest achievements. Literature review and discussion

**L. A. Voloshina, E. I. Voloshin,
E. I. Dogolich, I. V. Prisyazniuk**

ДО ВІДОМА АВТОРІВ

- 94 Умови публікації в «Українському терапевтичному журналі»

FOR AUTHORS

Terms of publication in the «Ukrainian Therapeutic Journal»

Визначні події з історії харківської терапевтичної школи

*Я впевнена, що на непростому шляху життя і творчості
поколінням лікарів ХХІ століття факелом надії
і гарантом звершень будуть чудові представники,
творці медицини попередніх десятиліть*

Академік Л.Т. Мала

Терапія, як і раніше, є основною галуззю клінічної медицини, яка вивчає клінічні проблеми захворювань внутрішніх органів і загальні зміни в організмі хворого. Жоден лікар-фахівець не може вважати себе підготовленим до практичної діяльності, якщо він не знайомий із клінікою внутрішніх хвороб, що потребує від лікаря широкого медичного мислення.

Сьогодні в Україні єдиним загальнотерапевтичним центром є Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України. Його засновником і першим директором була академік Любов Трохимівна Мала, завідувачка кафедрою госпітальної терапії і клінічної фармакології Харківського медичного інституту (нині — Харківський національний медичний університет). При кафедрі існувала наукова лабораторія, де вивчали атеросклероз, гіпертонічну хворобу та ішемічну хворобу серця. На її основі було створено майбутню провідну установу НАМН України. З перших днів роботи Інститут став клінічною базою кафедри.

Кафедра госпітальної терапії і клінічної фармакології була створена на основі кафедри госпітальної терапії медичного факультету Харківського університету.

2022 рік багатий на пам'ятні дати з історії кафедри:

- 145 років від створення кафедри госпітальної терапії медичного факультету Харківського університету (1877);

- 155 років від дня народження доктора медицини, професора, завідувача кафедри госпітальної терапії медичного факультету Харківського університету Костянтина Миколайовича Георгієвського (1867—1933);

- 140 років від дня народження доктора медицини, професора, завідувача кафедри госпітальної терапії медичного факультету Харківського університету Євгена Абрамовича Чернікова (1882—1946).

Історія української терапевтичної школи, зокрема харківської, почалась з організації медичного факультету Харківського університету в січні 1805 року. Попри те що в перший рік роботи університету на цей факультет не було прийнято жодного студента через відсутність бажаючих навчатися медицині, було створено 6 кафедр:

- анатомії, фізіології і судово-лікарської науки;
- патології, терапії та клініки;
- лікарського речовинослів'я, фармації та лікарської словесності;
- хірургії;
- повивального мистецтва;
- художнього лікування.

Регулярну навчальну роботу на медичному факультеті розпочато лише в 1809/1810 рр. Практичну користь від відкриття медичного факультету відчули жителі міста, оскільки запрошені професори-іноземці активно стали займатися лікарською практикою. За свідченнями харківського історика Д.І. Багалея, у Харкові на початку ХІХ ст. майже не було лікарень, тому зрозуміле важливе значення університетських клінік, в яких приймали хворих професори — знавці лікарської справи [1]. Однією з перших у 1815 р. була відкрита терапевтична клініка на 6 ліжок.

Діяльність Університету регламентувалася Уставом. За статутом 1835 р. на медичному факультеті було вже 10 кафедр. Прогрес у медицині у другій половині ХІХ ст. та вимоги щодо збільшення практичних занять зумовили необхідність затвердити новий статут у 1863 р. Кількість кафедр згідно з новим статутом було збільшено до 17, а викладацький персонал — до 33 осіб (16 професорів та 17 доцентів).

Відповідно до Уставу 1863 р. мала бути створена кафедра терапевтичної госпітальної клініки. Однак через відсутність лікарні та відповідного місця для занять з великим трудом

кафедру вдалося відкрити лише в 1877 р. з 12 терапевтичними ліжками. Першими викладачами кафедри були Іван Миколайович Оболенський та Олександр Харитонович Кузнецов [3]. І. М. Оболенський очолював кафедру понад 6 років. Завдяки клінічному досвіду, набутому в кращих клініках за кордоном, він з урахуванням тогочасних умов забезпечив у клініці високий рівень надання медичної допомоги. У 1884–1891 та 1903–1905 рр. кафедру очолював О. Х. Кузнецов, а у 1891–1903 рр. — Федір Мечиславович Опенховський [6].

З історією кафедри пов'язані імена видатних учених, клініцистів, громадських діячів, які зробили вагомий внесок у розвиток української терапевтичної школи.

У 1906–1921 рр. кафедру госпітальної терапії медичного факультету Харківського університету очолював Костянтин Миколайович Георгієвський (09.02.1867–24.07.1933).

Костянтин Миколайович народився в Петербурзі в сім'ї протоієрея. У 1893 р. закінчив Військово-медичну академію зі званням лікаря з відзнакою із занесенням його імені на мармурову дошку в актовому залі академії. Залишений в академії за конкурсом на три роки для «вдосконалення в науках», Георгієвський обрав своєю спеціальністю внутрішні хвороби. Протягом 1893–1894 рр. він склав іспити на ступінь доктора медицини. У травні 1896 р. захистив дисертацію на ступінь доктора медицини за

темою «До питання дії препаратів щитоподібної залози на тваринний організм». У грудні того ж року молодий доктор був відряджений за кордон на 2 роки для стажування. Він вивчав патологічну анатомію у провідних вчених того часу — професорів Ернеста Ціглера (Ernst Ziegler) та Фрідріха Даніеля фон Реклінгхаузен (Friedrich Daniel von Recklinghausen), фізіологічну хімію у Страсбурзі. Костянтин Миколайович відвідував медичні установи Парижа, Берліна, Лейпцига, Страсбурга, Фрайбурга, Галле та Гейдельберга. Після повернення з-за кордону, восени 1899 р., був удостоєний звання приватного викладача з внутрішніх хвороб з клінікою. У 1900–1902 рр. читав студентам IV курсу клінічні лекції у лікарні для бідних [3].

У жовтні 1903 р. К. М. Георгієвський обраний на кафедру спеціальної патології та терапії медичного факультету Харківського університету, а 28 травня 1904 р. затверджений у званні екстра-ординарного професора. Майже 18 років Костянтин Миколайович буде пов'язаний з харківською терапевтичною школою. У 1906 р. був переведений на кафедру госпітальної терапії медичного факультету Харківського університету, яку він очолював 15 років.

Головні праці К. М. Георгієвського були присвячені етіології, патогенезу, клініці та лікуванню інфекційних, паразитарних захворювань, хвороб шлунково-кишкового тракту, крові та ендокринної системи.

Особливу увагу Костянтин Миколайович приділяв вирішенню питань боротьби з інфекційними захворюваннями. Він брав активну участь у боротьбі з епідеміями. Так, ще студентом 4-го курсу, влітку 1892 р. його було відряджено на допомогу лікарям для боротьби з холерою. Влітку 1894 р. виконував обов'язки ординатора при холерному відділенні клінічного військового госпіталю. Будучи на стажуванні в Європі, К. М. Георгієвський вивчав бактеріологію в Пастерівському інституті в Парижі [3]. Свої знання активно застосовував під час боротьби з чумою восени 1899 р.

Праці Костянтина Миколайовича надруковані у спеціалізованому виданні «Больничная газета Боткина»: «Случай брюшного тифа при сахарном мочеизнурении» (1896), «О значении предварительной экстирпации селезенки у животных при заражении их некоторыми болезнетворными микроорганизмами» (1896), «О времени появления специфического иммунизирующего вещества в крови при брюшном тифе» (1902).

На початку століття за допомогою методики Бодре-Жангу (виявлення збудника кашлюку (*Bordetella pertussis*)) К. М. Георгієвський виявив



Портрет К. М. Георгієвського з фонду музею Національного інституту терапії імені Л. Т. Малої

появу імунних тіл в кінці гарячкового періоду черевного тифу. Його доповідь «Наблюдения надъ дѣйствіемъ арсацетина при возвратномъ тифѣ» на засіданні Харківського медичного товариства 11 квітня 1909 р. була надрукована у виданні «Харьковскій медицинскій журналъ», на з'їзді по боротьбі з епідеміями у 1910 р. він виступив з доповіддю «Роль эктопаразитовъ въ распространении возвратнаго и сыпного тифовъ».

К. М. Георгієвський зробив великий внесок у розвиток клінічної ендокринології, зокрема припустив важливу роль центральної нервової системи в патогенезі Базедової хвороби, успішно застосував препарати підшлункової залози для лікування цукрового діабету, цікавився питаннями етіології, патогенезу, клініки та лікування порушень вуглеводного і сольового обміну, висловив припущення про наявність позапанкреатичних форм цукрового діабету, зумовлених гіпертрофією деяких залоз внутрішньої секреції. У журналі «Харьковскій медицинскій журналъ» за 1912 р. (т. XIV, № 9) була надрукована стаття «Къ вопросу о роли железъ внутренней секреціи въ патогенезѣ сахарнаго діабета».

Висунута ним гіпотеза стала прообразом сучасних уявлень про роль контрінсулярних гормонів у патогенезі цукрового діабету. У клініці К. М. Георгієвського його учень В. М. Коган-Ясний застосував для лікування цукрового діабету виготовлений за власною методикою інсулін (1923). Костянтин Миколайович провів вивчення протидіабетичного препарату гуанідинового ряду синталіну у хворих на цукровий діабет.

На I Всеукраїнському з'їзді терапевтів у Харкові в 1926 р. К. М. Георгієвський виступив з доповіддю «Клінічна цінність френікус-феномена при захворюваннях жовчного міхура» [2]. Ґрунтуючись на дослідженнях французького лікаря Мюссі (N. F. O. Gueneau de Mussy), який виявив френікус-симптом — біль при натисканні на шию у місці прикріплення ніжок кивального м'яза (спостерігається при захворюваннях діафрагмальної плеври), Костянтин Миколайович припустив можливість виникнення френікус-симптому у хворих із захворюваннями жовчного міхура і жовчних шляхів. Він першим довів, що використання зазначеного тесту в діагностиці гострих холециститів є доцільним. Згодом цей тест згадується в світовій літературі під назвою «симптом Мюссі-Георгієвського» [2]. Також Костянтин Миколайович вперше в Росії описав клініку гострого геморагічного міозиту і припустив його інфекційну (стафілококову) етіологію.

На початку 1920-х клініка К. М. Георгієвського одна з перших успішно застосувала для лікування бронхіальної астми автовакцину, яку отримували

з кокових форм мікроорганізмів, виявлених у мокротинні хворих. Таким чином було покладено початок автоімунній терапії цього захворювання [2].

Протягом життя Костянтин Миколайович опублікував понад 40 наукових праць. Брав активну участь у роботі редакції «Харьковского медицинского журнала», був членом редколегії, пізніше — редактором відділу «внутрішня медицина». У 1916 р. надруковано реферат про роль та значення вітамінів у нормі та за патології.

К. М. Георгієвський також був одним з організаторів і активним членом редакції першого українського журналу «Лікарська справа».

Євген Абрамович Черніков (квітень 1882 р. — 07.04.1946 р.) — вихованець Харківського університету, пройшов шлях від ординатора, лаборанта-асистента, старшого асистента, приват-доцента до професора, завідувача кафедр загальної, госпітальної та факультетської терапії.

Народився Євген Абрамович у Ростові-на-Дону в сім'ї адвоката. Після закінчення в 1900 р. гімназії із золотою медаллю вступив на медичний факультет Харківського університету, який закінчив у 1906 р. Пропрацювавши рік земським лікарем, у вересні 1907 р., за поданням професора К. М. Георгієвського був обраний ординатором госпітальної терапевтичної клініки Харківського університету. Початком наукової діяльності Євгена Чернікова можна вважати 1911 р., коли він витримав іспити на звання докторанта, а у 1913 р.



Портрет Є. А. Чернікова з фонду музею Національного інституту терапії імені Л. Т. Малої

захистив дисертацію на тему «Клінічні та експериментальні матеріали до терапевтичної дії атофана» і отримав вчений ступінь доктора медицини [5].

Під керівництвом Є. А. Чернікова колектив кафедри госпітальної терапії вивчав проблеми кардіології. У 1924 р. надруковано працю «До діагностики та патогенезу вроджених вад серця». Пізніше він вивчав пристосування організму до довкілля. Не задовольняючись звичайними методами реєстрації роботи серця, Євген Абрамович розробив функціональні методи дослідження роботи серця і з їх допомогою — методи ранньої діагностики серцевої недостатності. На Першому Всеукраїнському з'їзді терапевтів у 1926 р. виступив з програмною доповіддю «Функціональна діагностика та патологія серця».

Є. А. Черніков вивчав проблему ревматизму та висвітлював її у працях «Про подагру» (1930), «Стрептококова алергія ревматизму» (1936), «Значення шкіри у вивченні динаміки логічних процесів при ревматичних суглобових захворюваннях» (1932), «Досвід специфічної десенсибілізації та лікування ревматизму» (1930, 1937), «Про номенклатуру ревматичних захворювань» (1934) тощо.

Одним з перших в Україні Євген Абрамович почав вивчати вплив сірководневих ванн на серцево-судинну систему, кров та органи дихання, вплив грязелікування на перебіг артритів різної етіології та визначив загальні показання і протипоказання до курортного лікування. У журналі «Врачебное дело» за 1924 р. надрукована стаття «Опыт анализа терапевтического действия рапных и грязевых ванн», а в №3 «Курортное дело» за 1926 р. — стаття «Предварительные данные о влиянии сероводородных ванн Мацесты на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы». Робота про вплив сірководневих ванн Мацести надрукована за матеріалами доповідей на засіданні товариства сочинських лікарів та 1-му Всеукраїнському з'їзді терапевтів. У видавництві

«Научная мысль» надруковано брошури «Общие показания и противопоказания к курортному лечению и принципы отбора больных», «О влиянии грязелечения на течение артритов различной этиологии в связи с профессиональными моментами». У 1926 р. Є. А. Черніков входив до складу наукової ради курорту «Березівські мінеральні води». У 1927 р. за його участі в Українському інституті вдосконалення лікарів була створена одна з перших кафедр фізіотерапії, якою він керував за сумісництвом до 1930 р.

Окрім лікувальної, педагогічної та наукової роботи, Євген Абрамович займався адміністративною діяльністю завдяки організаторському таланту. Він був головою експертної комісії Харківського губернського відділу охорони здоров'я, директором Українського інституту курортології та фізіотерапії (1930—1932), упродовж 6 років (з 1930 р.) був деканом лікувально-профілактичного факультету Харківського медичного інституту. З 1936 р. до кінця життя беззмінно обіймав посаду заступника директора з навчальної та наукової роботи 1-го Харківського медичного інституту, пізніше — об'єднаного Харківського медичного інституту [5].

Є. А. Черніков залишив наукову спадщину у вигляді 70 праць. Під його керівництвом виконано 5 докторських та 12 кандидатських дисертацій.

За роки існування кафедра госпітальної терапії і клінічної фармакології зазнала низку реорганізацій та перейменувань, але незмінним залишається зв'язок навчального процесу з практикою біля ліжка хворого.

У музеї Національного інституту терапії імені Л. Т. Малої НАМН України, створеного за ініціати́ви академіка Л. Т. Малої, яка очолювала кафедру госпітальної терапії і клінічної фармакології понад 40 років (1961—2003) почесне місце відведено харківській терапевтичній школі з хронологією подій в історії кафедри.

Л. М. Грідасова, О. М. Кулешова, Т. А. Лавренко

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

Список літератури

1. Багалей Д. И., Миллер Д. П. История города Харькова за 250 лет его существования (1655—1905). Истор. монография. — Харьков: Репринт, 1993. — Т. 2. — 982 с.
2. Вчені Харківського державного медичного університету / За ред. А. Я. Циганенка. — Харків: Легат, лтд, 2003. — 470 с.
3. Медицинский факультет Харьковского университета за первые 100 летъ его существования (1805—1905) / Подъ редакцией проф. И. П. Скворцова, Д. И. Багалъя. — Харьков: Типография «Печатное Дѣло», 1905—1906. — 794 с.
4. Очерки истории Харьковского медицинского института. — Харьков, 1969. — 293 с.
5. Петрова З. Истинный труженик // Медицинский Университет. — 2017. — № 13—14. — С. 7.
6. Цыганенко А. Я. Кафедре госпитальной терапии Харьковско-го государственного медицинского университета — 125 лет // Экспериментальная и клиническая медицина. — 2003. — № 3—4. — С. 5—11.

Епігенетичний вік та роль чинників метаболічно-асоційованих захворювань у прискоренні темпу старіння

Мета — встановити взаємозв'язок між чинниками метаболічно-асоційованих захворювань, маркерами передчасного старіння і біологічним віком у пацієнтів різних вікових груп.

Матеріали та методи. У дослідження залучено 151 пацієнта без клінічних ознак серцево-судинних захворювань з наявними метаболічними порушеннями, які перебували на амбулаторному або стаціонарному лікуванні в Національному інституті терапії імені Л.Т. Малої НАМН України у період з 2019 до 2021 р. Середній вік обстежених становив $(51,4 \pm 12,1)$ року. Серед пацієнтів переважали жінки (62,3%). Пацієнтів розділили на групи залежно від віку: група 1 ($n=22$) — до 40 років, група 2 ($n=46$) — 40–49 років, група 3 ($n=49$) — 50–59 років, група 4 ($n=21$) — 60–69 років, група 5 ($n=13$) — 70–79 років. Усім пацієнтам проведено антропометричні вимірювання і клініко-біохімічні аналізи. Вміст у сироватці крові інсуліну, С-реактивного білка, сиртуїну-1 (SIRT1) та відсоток глобального метилювання відповідно до рівня 5-метилцитозину (5-mc) визначали імуноферментним методом. Прооксидантно-антиоксидантний баланс сироватки крові розраховували як співвідношення вмісту тотальних гідропероксидів і тотальної антиоксидантної активності. Молекулярно-генетичні дослідження передбачали визначення відносної довжини теломер лейкоцитів крові методом полімеразної ланцюгової реакції в режимі реального часу. Епігенетичний вік розраховували за допомогою епігенетичного годинника DNAm PhenoAge. Порівняння статистичних характеристик між групами та в динаміці спостереження проводили з використанням параметричних і непараметричних критеріїв залежно від типу даних. Для оцінки прогностичного значення досліджуваних чинників використовували метод логістичної регресії.

Результати. Найбільша кількість метаболічної патології та найменша — ізольованої патології зареєстрована у пацієнтів віком 50–59 років. У цій групі пацієнтів аналіз вікових особливостей метаболічних порушень виявив нелінійну залежність з максимумом виявів. Результати кореляційного аналізу свідчили про наявність статистично значущого зв'язку між відсотком глобального метилювання та показниками антропометрії (індекс маси тіла, обвід талії та стегон, частка вісцерального жиру), рівнем тромбоцитів і швидкістю клубочкової фільтрації. До чинників, асоційованих із прискореним старінням, належали індекс інсулінорезистентності, рівень загального холестерину, SIRT1, глікозильований гемоглобін та довжина теломер лейкоцитів крові.

Висновки. Прискорення процесів старіння асоційовано як з метаболічними, так і з молекулярно-генетичними чинниками, що відкриває можливості для прогнозування та своєчасної профілактики вік-асоційованих захворювань.

Ключові слова:

епігенетичний вік, метаболічно-асоційовані захворювання, передчасне старіння



**О. В. Колеснікова,
О. Є. Запровальна,
А. В. Потапенко,
Т. М. Бондар,
А. О. Радченко**

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

Аналіз статистичних даних ВООЗ щодо смертності виявив, що зростання в останні десятиріччя очікуваної тривалості життя хоча й збільшує межу людського довголіття, але істотно не впливає на виникнення вік-залежної патології, насамперед метаболічно-асоційованих захворювань (МАЗ), які є головною причиною смертності [1, 13], тобто подовження життя відбувається за рахунок не збільшення періоду здорового життя, уповільнення демографічного старіння, а успіхів вторинної профілактики.

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Колеснікова Олена Вадимівна

д. мед. н., проф., заступник
директора з наукової роботи
E-mail: kolesnikova1973@gmail.com

Стаття надійшла до редакції
21 квітня 2022 р.

© Український терапевтичний журнал, 2022

Для вирішення проблеми здорового довголіття розроблена стратегія «Здорового старіння», докладно описана у Всесвітній доповіді про старіння і здоров'я [2, 6].

Старіння характеризується поступовим погіршенням функції органів протягом життя і може перебігати як фізіологічно, так і передчасно. Люди старіють з різною швидкістю. Відмінність за темпом старіння спостерігається серед осіб різної статі, різних етнічних груп і рас. Процес старіння людини можна вимірювати за трьома показниками: хронологічним, епігенетичним та біологічним віком.

Хронологічний, паспортний або **календарний вік** (КВ) відображує кількість місяців або років, протягом яких людина живе, та є найпоширенішим показником старіння. Хоча певні характеристики перебігу захворювань корелюють з КВ, але він не завжди є надійним показником процесу старіння та вік-залежних захворювань. **Епігенетичний вік** (ЕВ) відображує профіль метилювання ДНК людини, який змінюється протягом життя. **Біологічний вік** (БВ), який іноді називають фенотиповим віком, відображує фізіологічний і функціональний стан людини, ґрунтується на біохімічних показниках запалення, метаболічної та імунної функції з урахуванням індивідуального ризику захворювання і смерті порівняно з особами аналогічного КВ [18].

Оскільки численні спроби розробити загальноприйняті стандарти вимірювання БВ були невдалими, останнім часом саме ЕВ становить найбільший інтерес, оскільки найточніше відображує процеси старіння. Його вимірювання ґрунтується на змінах профілю метилювання ДНК, що відбуваються протягом життя в певних місцях геному. Хоча ЕВ людини корелює з КВ, є деякі винятки. Наприклад, ЕВ довгожителів значно менший за КВ [8]. Дієта, спосіб життя та вплив довкілля можуть спричиняти епігенетичні зміни протягом життя людини, впливаючи на стан здоров'я та виникнення захворювань. Наприклад, епігенетичні процеси порушуються при таких захворюваннях, як рак і хвороба Альцгеймера [5, 9]. Цей факт вартий уваги, оскільки наукові дані свідчать, що епігенетичні зміни можуть впливати не лише на життя людини, а й успадковуватися наступними поколіннями [9]. Метилювання ДНК створює біологічний запис різноманітних молекулярних процесів, які беруть участь у розвитку, підтримці та занепаді індивіда, призводять до вікових захворювань [5]. S. Horvath, проаналізував дані 13 тривалих досліджень профілю метилювання ДНК і встановив, що збільшення ЕВ щодо КВ підвищує ризик смертності незалежно від інших відомих чинників ризику. Доведено, що у близько

5 % осіб, які старішали значно швидше, ніж інші (ЕВ на > 10 років перевищував КВ), ризик смерті збільшений майже на 50 %. Інформаційна цінність ЕВ щодо прогнозування тривалості життя зумовила необхідність визначення біомаркерів, які можуть допомогти вчасно встановити передчасне старіння без застосування складних молекулярно-генетичних методів. Виявлено велику кількість маркерів, що статистично значущо корелюють із метилюванням ДНК. Для прогнозування БВ запропоновано декілька епігенетичних годинників, пов'язаних зі старінням [9]. Епігенетичні годинники можуть допомогти встановити диференційну швидкість старіння. Запропоновано декілька варіантів епігенетичних годинників на підставі дослідження різних профілів метилювання ДНК. Кожен названий на честь вченого, який створив годинник, або за результатами роботи годинника:

- **годинник G. Hannum** — це калькулятор ЕВ на основі 71 CpG-острівця, наявних у ДНК. Використано біомаркери в крові дорослих осіб [7]. Застосування цього епігенетичного годинника досить точно прогнозувало тривалість життя, а також довело вплив на темп старіння расової приналежності [20], соціального статусу і зловживань [17], зокрема тютюнокуріння [3];

- **годинники Horvath** об'єднують як оригінальний годинник Horvath, так і його вдосконалені варіанти — *годинник GrimAge* і *годинник DNAm PhenoAge*.

Оригінальний епігенетичний годинник Horvath, створений доктором С. Хорватом, передбачає вік на основі моделей метилювання та показників 353 CpG-острівців у ДНК 51 різного типу тканин і клітин [9]. Цей багатотканинний годинник обчислює ЕВ шляхом поєднання статусу метилювання ДНК тканини на певних CpG-острівцях з математичним алгоритмом для визначення віку («вік ДНК»). Годинник Horvath може визначити ЕВ донора з точністю до 96 % в межах чотирьох років щодо фактичного віку [9]. Цей метод є точним щодо різних типів тканини і для вікових груп, зокрема дітей. За допомогою годинника Horvath доведено вплив на темп старіння типу харчування [19], неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) [14] та інших чинників.

Нещодавно ідентифікований **годинник GrimAge** довів точність щодо прогнозування тривалості життя і здоров'я та оцінки впливу потенційних заходів способу життя на темп біологічного старіння [16]. Використовуючи дані понад 2300 дорослих, за допомогою годинника GrimAge отримано вірогідні дані щодо прогнозування часу до смерті, виникнення ішемічної хвороби серця, раку та віку менопаузи [16].

Одним з найкращих предикторів БВ вважають мультитканинний годинник DNAm PhenoAge [18]. Цей годинник відрізняється від інших тим, що за метилюванням ДНК на 513 CpG-острівцях і біохімічних маркерів вікових захворювань дає змогу прогнозувати тривалість життя. DNAm PhenoAge з урахуванням темпу старіння прогнозує ризик смертності в осіб однакового KB. Цей епігенетичний годинник використано для оцінки 10-річного ризику смертності за 9 клінічними біомаркерами старіння. Згідно з отриманими результатами, кожне збільшення віку на один рік за DNAm PhenoAge, після коригування на KB, було пов'язане зі збільшенням на 9 % смертності від усіх причин, на 7 % — від онкологічної патології, на 9 % — від хронічних захворювань нижніх дихальних шляхів, на 10 % — від серцево-судинних захворювань (ССЗ), на 20 % — від ССЗ за наявності цукрового діабету [18]. Подальший аналіз виявив, що особи з найбільшою швидкістю старіння мали на 62 % більший ризик передчасної смерті порівняно з особами з нормальною швидкістю старіння і на 158 % більший порівняно з особами з уповільненим старінням.

Передчасне старіння діагностують на підставі визначення БВ, якщо він випереджає KB. Учені, які досліджують проблему передчасного старіння людини, мають єдину думку щодо визначення поняття «біологічний вік» — загальна психофізична дієздатність і життєздатність організму, яку встановлюють за результатами біологічних тестів шляхом порівняння з визначеними параметрами для цього віку. Інакше кажучи, БВ описує ступінь втрати загального здоров'я та життєздатності організму, тому БВ використовують як оцінку вікового статусу організму.

Оцінка взаємозв'язку між передчасним старінням та ризиком розвитку МАЗ є інструментом для поліпшення здоров'я і зниження показників захворюваності та смертності населення. Оскільки багато ефектів старіння можуть бути відстрочені чи ослаблені змінами способу життя або лікарськими засобами, дослідження в цьому напрямі є перспективними щодо поліпшення прогнозу ризику захворювань, пов'язаних з передчасним старінням населення.

Мета дослідження — встановити взаємозв'язок між чинниками метаболічно-асоційованих захворювань, маркерами передчасного старіння і біологічним віком у пацієнтів різних вікових груп.

Матеріали та методи

Дослідження проведене у відділі вивчення процесів старіння і профілактики метаболічно-асоційованих захворювань та ішемічної хвороби на базі клініки Національного інституту терапії імені Л. Т. Малої НАМН України.

У дослідження залучено 151 пацієнта без клінічних ознак ССЗ з наявними метаболічними порушеннями (НАЖХП, дисліпідемія, ожиріння), які перебували на амбулаторному або стаціонарному лікуванні в Національному інституті терапії імені Л. Т. Малої НАМН України у період з 2019 до 2021 р. Середній вік обстежених становив $(51,4 \pm 12,1)$ року. Серед пацієнтів переважали жінки (62,3 %).

Пацієнтів розподілили на групи залежно від віку: група 1 ($n = 22$) — до 40 років, група 2 ($n = 46$) — 40–49 років, група 3 ($n = 49$) — 50–59 років, група 4 ($n = 21$) — 60–69 років, група 5 ($n = 13$) — 70–79 років.

Обстеження виконували згідно з протоколом. Антропометричні дослідження проводили за стандартною методикою. Індекс маси тіла (ІМТ) розраховували за Кетле. Склад тіла визначали методом біоелектричного імпедансу за допомогою Composition Monitor BF511 (Omron): відсотковий склад жиру та скелетних м'язів в організмі, вміст вісцерального жиру.

Клінічний аналіз крові проводили на автоматичному гематологічному аналізаторі Mythic18. Збір крові для імуноферментних та біохімічних досліджень здійснювали з ліктьової вени з мінімальною перетяжкою джгутом у вакуумні пробірки (вакуутайнери) з гелем і активатором зсідання для отримання сироватки та з K3EDTA — для отримання плазми крові. Вміст у сироватці крові інсуліну, С-реактивного білка та сиртуйну-1 визначали імуноферментним методом з використанням відповідних наборів реактивів. Активність тотальної супероксиддисмутази у сироватці крові визначали колориметричним методом (за перетворенням солі тетразолію WST-1 (4-[3-(4-Iodophenyl)-2-(4-nitro-phenyl)-2H-5-tetrazolol]-1,3-benzene sulfonate) на формазан) з використанням набору реактивів «Total Superoxide Dismutase (T-SOD) Activity Assay Kit» («Elabscience», КНР), діапазон вимірювання — 5,0–100 Од/мл, чутливість — 5,0 Од/мл. Ліпідний спектр крові (загальний холестерин (ЗХС), холестерин ліпопротеїдів високої густини (ХС ЛПВГ), холестерин ліпопротеїдів низької густини (ХС ЛПНГ), холестерин ліпопротеїдів дуже низької густини (ХС ЛПДНГ), тригліцериди (ТГ)) визначали ферментативним методом з використанням наборів реактивів Cormay (Польща). Вміст глікозильованого гемоглобіну — фотометричним іонообмінним методом згідно з інструкцією до набору реактивів фірми Human (Німеччина). Прооксидантно-антиоксидантний баланс сироватки крові розраховували як співвідношення вмісту тотальних гідропероксидів і тотальної антиоксидантної активності.

Визначення глобального метилювання ДНК за відсотковим вмістом 5-метилцитозину (5-мс) у ДНК моноклеарних клітин крові проводили імуноферментним методом з використанням набору реактивів «5-мс DNA Elisa Kit» (Zymo Research Corp., США). Чутливість методу — 0,5 % 5мС/100 нг ДНК. Молекулярно-генетичні дослідження передбачали визначення відносної довжини теломер лейкоцитів крові методом полімеразної ланцюгової реакції в режимі реального часу. Ампліфікацію проводили з використанням SsoAdvanced Universal SYRB Green Supermix (BioRad Laboratories, США) та системи праймерів (Thermo Fisher Scientific).

Розрахунок ЕВ проводили за допомогою епігенетичного годинника DNAm PhenoAge за 9 біологічними біомаркерами (альбумін, креатинін, глюкоза, С-реактивний білок, лімфоцити, Red Cell Dist Width (RCDW), %, Mean Cell Volume (MCV), лужна фосфатаза, лейкоцити) та КВ.

Порівняння характеристик груп проводили з використанням параметричних та непараметричних критеріїв, зокрема оцінку статистичної значущості розбіжностей для незв'язаних вибірок — за критерієм Манна—Уїтні. Для оцінки взаємозв'язку показників виконували кореляційний аналіз з розрахунком коефіцієнтів парної кореляції. Для оцінки прогностичного значення досліджуваних чинників щодо ефективності лікування використовували метод логістичної регресії. Загальну оцінку узгодження моделі та реальних даних проводили з використанням тесту Хосмера-Лемешева (Hosmer and Lemeshow

Goodness-of-Fit Test). При оцінці рівнянь регресії використовували метод покрокового залучення предикторів, який ранжує ознаки відповідно до їх внеску у модель. Для всіх видів аналізу критичний рівень значущості для статистичних критеріїв — 0,05. У деяких випадках встановлювали рівень < 0,01 та < 0,001.

Результати та обговорення

З огляду на важливу роль метаболічних чинників у розвитку вік-асоційованої патології та передчасному старінні проаналізовано стан ліпідного і вуглеводного обміну у пацієнтів різного КВ.

Вікові зміни у ліпідному профілі наведено у табл. 1. Найбільші зміни зареєстровано у пацієнтів віком від 50 до 59 років, що свідчить про потребу ретельного моніторингу обміну ліпідів у цій групі пацієнтів. Виявлено поступове зростання рівня ЗХС і ХС ЛПНГ у пацієнтів середньої вікової категорії та статистично значущу відмінність від таких молодшої вікової групи, тоді як у пацієнтів старших вікових груп не зафіксовано статистично значущих відмінностей за цими показниками. Вміст ХС ЛПВГ у пацієнтів віком від 70 до 79 років був значно зменшений, що може бути зумовлено як недостатньо збалансованим харчуванням, так і порушенням всмоктування поживних речовин у шлунково-кишковому тракті, що характерно для цієї вікової групи.

Для встановлення ролі КВ у порушеннях вуглеводного обміну проаналізовано показники вуглеводного профілю пацієнтів різного віку (табл. 2).

Таблиця 1. Показники ліпідного профілю пацієнтів різних вікових груп, ммоль/л

Показник	< 40 років	40—49 років	50—59 років	60—69 років	70—79 років
ЗХС	5,17 ± 0,84	5,79 ± 1,13*	6,04 ± 1,24*	5,52 ± 1,28	5,66 ± 1,50
ТГ	1,39 ± 0,78	1,50 ± 0,79	1,69 ± 1,04	1,62 ± 0,64	1,59 ± 1,15
ХС ЛПДНГ	0,62 ± 0,35	0,72 ± 0,44	0,79 ± 0,49	0,73 ± 0,29	0,74 ± 0,54
ХС ЛПВГ	1,27 ± 0,24	1,38 ± 0,39	1,37 ± 0,35	1,31 ± 0,32	1,15 ± 0,27*
ХС ЛПНГ	3,35 ± 0,87	3,68 ± 1,02	3,88 ± 1,12*	3,58 ± 1,13	3,81 ± 1,05

Примітка. * Статистично значуща різниця групи пацієнтів віком < 40 років ($p < 0,05$).

*Статистично значуща різниця групи пацієнтів віком 40—49 років ($p < 0,05$).

Таблиця 2. Показники вуглеводного профілю у пацієнтів різних вікових груп

Показник	< 40 років	40—49 років	50—59 років	60—69 років	70—79 років
Глюкоза, ммоль/л	5,24 ± 0,42	5,34 ± 0,55*	5,93 ± 1,07**	5,62 ± 0,91	5,62 ± 0,91**
Інсулін, мкМО/мл	17,57 ± 7,59	25,37 ± 15,26*	23,00 ± 13,27*	23,87 ± 16,58	23,87 ± 16,58
НОМА-ІР	4,08 ± 1,77	6,18 ± 3,95*	6,11 ± 3,89*	6,85 ± 6,60	6,85 ± 6,60
Глікозильований гемоглобін, %	5,67 ± 0,52	5,78 ± 0,49	5,62 ± 0,60	5,47 ± 0,67	5,47 ± 0,67

Примітка. * Статистично значуща різниця групи пацієнтів віком < 40 років ($p < 0,05$).

*Статистично значуща різниця групи пацієнтів віком 40—49 років ($p < 0,05$).

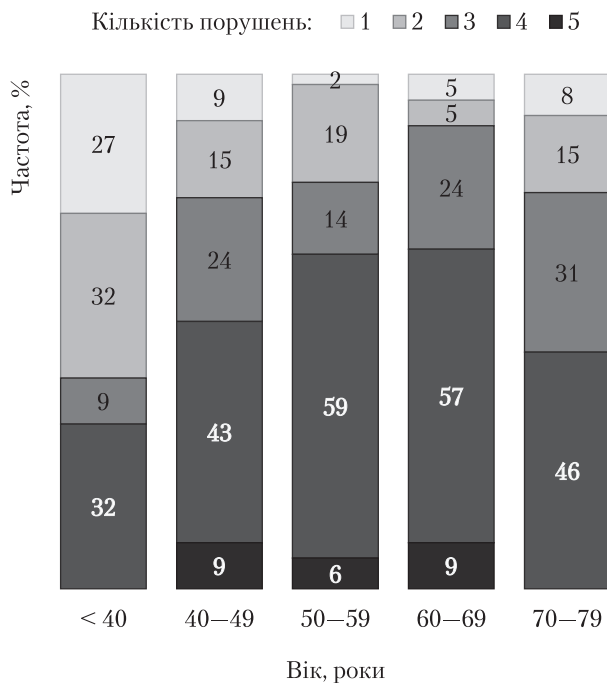


Рисунок. Частота ізольованого та поєднаного перебігу артеріальної гіпертензії і метаболічних порушень (НАЖХП, ожиріння, дисліпідемії, інсулінорезистентності) у пацієнтів різних вікових груп

Встановлено, що починаючи із 40 років, спостерігається тенденція до зростання сироваткового рівня глюкози натще. Порушення вуглеводного профілю у вигляді збільшення інсулінорезистентності було найбільш значущим у пацієнтів середніх вікових груп.

На підставі анамнестичних даних, результатів клініко-антропометричного обстеження і дослідження ліпідного та вуглеводного обмінів проведено оцінку наявності метаболічних порушень

(НАЖХП, ожиріння, дисліпідемії, інсулінорезистентності) і артеріальної гіпертензії у групах (рисунок). Найбільша кількість метаболічної патології та найменша — ізольованої патології зареєстрована у пацієнтів віком 50–59 років.

Таким чином, аналіз вікових особливостей метаболічних порушень виявив нелінійну параболічну залежність з максимумом виявів у групі пацієнтів середнього віку (50–59 років), що свідчить про важливість моніторингу пацієнтів цієї вікової категорії. Зменшення кількості та ступеня метаболічної патології у старших вікових групах, на нашу думку, може пояснюватись особливістю дизайну дослідження, до якого не залучали пацієнтів з клінічними виявами ССЗ, але, можливо, саме до цієї категорії перейде в майбутньому частина пацієнтів найвразливішої третьої вікової групи. Для підтвердження чи спростування цієї гіпотези слід провести лонгітудинальне дослідження.

Для оцінки ступеня глобального метилювання у пацієнтів різних вікових категорій проведено порівняльний аналіз. Статистично значущих відмінностей між групами не встановлено. Для визначення взаємозв'язку між глобальним метилюванням і чинниками ризику МАЗ застосували кореляційний аналіз (табл. 3).

Згідно з результатами кореляційного аналізу виявлено статистично значущий зв'язок глобального метилювання із показниками антропометрії (ІМТ, обвід талії та стегон, частка вісцерального жиру), рівнем тромбоцитів та швидкістю клубочкової фільтрації.

Для визначення чинників, що впливають на БВ і темп старіння, розраховали ЕВ за допомогою епігенетичного годинника DNAm PhenoAge.

Таблиця 3. Кореляційний аналіз взаємозв'язку між глобальним метилюванням та чинниками ризику метаболічно-асоційованих захворювань ($p < 0,05$)

Кореляція	r_s	$t(N-2)$	p
Глобальне метилювання та ІМТ	0,326148	2,60480	0,011704
Глобальне метилювання та частка вісцерального жиру, %	0,281652	2,19662	0,032204
Глобальне метилювання та обвід талії, см	0,297264	2,35055	0,022229
Глобальне метилювання та обвід стегон, см	0,293302	2,31625	0,024163
Глобальне метилювання та систолічний артеріальний тиск, мм рт. ст.	0,285381	2,01954	0,049280
Глобальне метилювання та кількість еритроцитів, $10^{12}/л$	0,333393	2,57443	0,012870
Глобальне метилювання та кількість гемоглобіну, г/л	0,269047	2,03368	0,047004
Глобальне метилювання та гематокрит	0,320398	2,46234	0,017088
Глобальне метилювання та кількість тромбоцитів, $10^9/л$	-0,273534	-2,07032	0,043310
Глобальне метилювання та MPV, fl	0,356789	2,75410	0,008090
Глобальне метилювання і активність аланінамінотрансферази, ОД/л	0,257830	1,99694	0,050701
Глобальне метилювання і швидкість клубочкової фільтрації	0,437154	3,15002	0,003006

Таблиця 4. Чинники, що впливають на темп старіння (за даними мультіваріантного регресійного аналізу)

Показник	ВШ (95 % ДІ)	p
НОМА	1,034 (1,007—1,07)	0,027
ЗХС	4,23 (1,22—14,64)	0,023
Довжина теломер лейкоцитів крові	61,21 (1,31—283,53)	0,041
SIRT1	3,78 (0,78—18,34)	0,099
Глікозильований гемоглобін, %	25,18 (1,39—452,99)	0,029
Вік	0,78 (0,64—0,95)	0,012

SIRT1 — sirtuins, silencing information regulator 2 related enzyme 1, сіртуїни — ензим-пов'язані регулятори «тихої» інформації; ВШ — відношення шансів; ДІ — довірчий інтервал.

Якщо ЕВ пацієнта перевищував КВ більше ніж на рік, то пацієнта відносили до групи передчасного старіння.

З метою встановлення як метаболічних, так і молекулярно-генетичних чинників, асоційованих із прискореним старінням, проведено мультіваріантний лінійний регресійний аналіз. Значення відношення шансів за результатами цього аналізу наведено в табл. 4.

Із чинників, залучених до аналізу, окрім зазначених метаболічних показників, доведено значущість таких біомаркерів старіння, як довжина теломер лейкоцитів крові та SIRT1, що узгоджується з даними літератури.

Значення порушення структури та функціонування теломер як біомаркера старіння підтверджено дослідженнями, що демонструють кореляцію між довшими теломерами і збільшенням тривалості життя як у моделях з тваринами, так і у людей. Дані вказують на те, що вкорочення теломер спричиняє метаболічні зміни, які додатково впливають на інші ознаки старіння

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція та дизайн дослідження, редагування статті — О. К., О. З.;

збір та опрацювання матеріалу — О. З., А. П., Т. Б., А. Р.; написання статті — О. К., О. З., А. П., А. Р.

(дисфункцію мітохондрій, виснаження стовбурових клітин та зміну міжклітинного зв'язку) [15]. Інше дослідження виявило зв'язок між віком, артеріальною гіпертензією, центральним ожирінням і вкороченням теломер [22], що узгоджується з отриманими нами даними.

Біомаркер старіння SIRT1 вивчений мало, особливо в клінічних дослідженнях. SIRT1 є NAD⁺-залежною деацетилазою, яка відіграє важливу роль у багатьох біологічних процесах, зокрема у метаболізмі, імунній відповіді та старінні [4, 11, 21]. Відновлення рівня SIRT1 може сприяти перепрограмуванню старих імунних клітин. Підтвердження цього дасть змогу терапевтично впливати для затримки процесів старіння і створити антивікові агенти.

Висновки

Аналіз вікових особливостей метаболічних порушень виявив нелінійну залежність з максимумом відхилення в групі пацієнтів віком 50—59 років, що свідчить про важливість моніторингу пацієнтів середнього віку.

На підставі визначення епігенетичного віку, розрахованого за допомогою епігенетичного годинника DNAm PhenoAge, та результатів логістичного регресійного аналізу визначено чинники, що впливають на темп старіння. Установлено, що календарний вік, глікозильований гемоглобін, SIRT-1, довжина лейкоцитарних теломер, загальний холестерин та індекс інсулінорезистентності НОМА є маркерами розвитку передчасного старіння.

Прискорення процесів старіння статистично асоційоване як з метаболічними, так і з молекулярно-генетичними чинниками, що відкриває можливості для прогнозування та своєчасної профілактики вік-асоційованих захворювань.

Список літератури

1. Ageing and health. World Health Organization, 05 Feb 2018. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>.
2. Aging Well in the 21st Century: Strategic Directions for Research on Aging. NIA Strategic Directions, 2016. — 35 p. <https://www.nia.nih.gov/sites/default/files/2017-07/nia-strategic-directions-2016.pdf>.
3. Beach St., Dogan M. V., Man-Kit Lei. et al. Methyloomic Aging as a window onto the influence of lifestyle: tobacco and alcohol use alter the rate of biological aging // Journal of the American Geriatrics Society. — 2015. — Vol. 63(12). — P. 2519—2525. <https://doi.org/10.1111/jgs.13830>.
4. Chen C., Zhou M., Ge Y., Wang X. SIRT1 and aging related signaling pathways // Mech Ageing Dev. — 2020. — Vol. 187. — 111215. doi: 10.1016/j.mad.2020.111215. Epub 2020 Feb 19. PMID: 32084459.
5. Field A., Robertson N., Wang T. et al. DNA methylation clocks in aging: categories, causes, and consequences // Mol. Cell. — 2018. — Vol. 71(6). — P. 882—895. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2018.08.008>.
6. Global strategy and action plan on ageing and health. — World Health Organization, 2017. — 56pp. ISBN 978—92—4—151350—0.
7. Hannum G., Guinney J., Zhao L. et al. genome-wide methylation profiles reveal quantitative views of human aging rates // Mol. Cell. — 2013. — Vol. 49(2). — P. 359—367. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2012.10.016>.
8. Horvath S., Pirazzini C., Bacalini M.G. et al. Decreased epigenetic age of PBMCs from Italian semi-supercentenarians and their offspring // Aging (Albany NY). — 2015. Vol. 7(12). — P. 1159—1170. <https://doi.org/10.18632/aging.100861>.

9. Horvath S. DNA methylation age of human tissues and cell types // *Genome Biology*. — 2013. — Vol. 14(10). — R115. <https://doi.org/10.1186/gb-2013-14-10-r115>.
10. Lariscy J., Hummer R.A., Hayward M.D. Hispanic older adult mortality in the united states: new estimates and an assessment of factors shaping the Hispanic paradox // *Demography*. — 2014. — Vol. 52(1). — P. 1—14.
11. Lee S. H., Lee J. H., Lee H. Y., Min K. J. Sirtuin signaling in cellular senescence and aging // *BMB Rep.* — 2019. — Vol. 52(1). — P. 24—34. doi: 10.5483/BMBRep.2019.52.1.290. PMID: 30526767. — PMCID: PMC6386230.
12. Levine M. E., Lu A. T., Quach A. et al. An epigenetic biomarker of aging for lifespan and healthspan // *Aging (Albany NY)*. — 2018. — Vol. 10(4). — P. 573—591. <https://doi.org/10.18632/aging.101414>.
13. Longevity economics: Leveraging the advantages of an aging society. Gerontological Society of America. <https://www.geron.org/images/gsa/documents/gsa-longevityeconomics-2018.pdf>.
14. Loomba R., Gindin Ye., Jiang Zh. et al. DNA methylation signatures reflect aging in patients with nonalcoholic steatohepatitis // *JCI Insight*. — 2018. — Vol. 3(2). — e96685. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.96685>.
15. López-Otin C., Galluzzi L., Freije J. M., Madeo F., Kroemer G. Metabolic control of longevity // *Cell*. — 2016. — Vol. 166(4). — P. 802—821.
16. Lu A. T., Quach A., Wilson J. G. et al. DNA methylation GrimAge strongly predicts lifespan and healthspan // *Aging (Albany NY)*. — 2019. — Vol. 11(2). — P. 303—327. <https://doi.org/10.18632/aging.101684>.
17. Marini S., Davis K. A., Soare T. W. et al. Adversity exposure during sensitive periods predicts accelerated epigenetic aging in children // *Psychoneuroendocrinology*. — 2019. — Vol. 11. — 104484. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2019.104484>.
18. Morgan E. L., Lu A. T., Quach A. et al. An epigenetic biomarker of aging for lifespan and healthspan // *Aging (Albany NY)*. — 2018. — Vol. 10(4). — P. 573—591. <https://doi.org/10.18632/aging.101414>.
19. Quach A., Levine M. E., Tahaka T. et al. Epigenetic clock analysis of diet, exercise, education, and lifestyle factors // *Aging (Albany NY)*. — 2017. — Vol. 2. — P. 419—446. <https://doi.org/10.18632/aging.101168>.
20. Tajuddin S., Hernandez D. G., Chen B. H. et al. Novel age-associated DNA methylation changes and epigenetic age acceleration in middle-aged African Americans and whites // *Clin. Epigenetics*. — 2019. — Vol. 11(1). — P. 119. <https://doi.org/10.1186/s13148-019-0722-1>.
21. Xu C., Wang L., Fozouni P. et al. SIRT1 is downregulated by autophagy in senescence and ageing // *Nat. Cell. Biol.* — 2020. — Vol. 22(10). — P. 1170—1179. doi: 10.1038/s41556-020-00579-5. Epub 2020 Sep 28. PMID: 32989246. — PMCID: PMC7805578.
22. Zgheib N. K., Sleiman F., Nasreddine L. et al. Short telomere length is associated with aging, central obesity, poor sleep and hypertension in Lebanese individuals // *Aging and Disease*. — 2018. — Vol. 9(1). — P. 77.

O. V. Kolesnikova, O. Y. Zaprovalna, A. V. Potapenko, T. M. Bondar, A. O. Radchenko

GI «L. T. Mala National Therapy Institute of NAMS of Ukraine», Kharkiv

Epigenetic age and role of factors of the metabolic-associated diseases in accelerating of aging rates

The aim of the study was to establish the relationship between factors of metabolic-associated diseases and markers of premature aging and biological age in patients of different age groups.

Materials and methods. The study included 151 patients with metabolic disorders but without clinical signs of cardiovascular disease, who were hospitalized or obtained outpatient treatment in the L. T. Mala National Therapy Institute of NAMS of Ukraine during the period of 2019 to 2021 years. The average age of the surveyed was 51.4 ± 12.1 years, women accounted for 62.3% ($n = 94$). All patients were divided into groups depending on age: group 1 included subjects aged less than 40 years ($n = 22$), group 2 consisted of 40 to 49 years old ($n = 46$), group 3 — from 50 to 59 years ($n = 49$), group 4 — from 60 to 69 years ($n = 21$), group 5 — from 70 to 79 years ($n = 13$). All subjects underwent anthropometric measurements, clinical and biochemical analyses. Serum levels of insulin, C-reactive protein (CRP), sirtuin 1 (SIRT1) and the percentage of global methylation based on the level of 5-methylcytosine (5-mc) were determined by enzyme immunoassay. Activity of total superoxide dismutase (T-SOD) in blood serum was determined by colorimetric method. The prooxidant-antioxidant balance of blood serum was calculated as the ratio of the levels of total hydroperoxides (THP) and total antioxidant activity (TAA). Molecular genetic studies included the determination of the relative telomere length of blood leukocytes by real-time PCR. The epigenetic age was calculated using the DNAm PhenoAge epigenetic clock. Comparison of statistical characteristics between groups and over the course of observation was carried out using parametric and nonparametric criteria, depending on the type of data. Method of logistic regression was used to assess the prognostic value of the observed factors. For all types of analysis, differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

Results. The greatest amount of metabolic pathology and the least amount of isolated pathology were observed in patients aged 50—59 years. In this group of patients an analysis of age-related features of metabolic disorders established a non-linear parabolic dependence with a maximum of manifestations. Correlation analysis revealed a significant relationship between the percentage of global methylation and anthropometric indicators (body mass index, waist and hip volume, visceral fat percentage), platelet levels and glomerular filtration rate. Factors associated with the accelerated aging included insulin resistance index, total cholesterol, SIRT1, glycohemoglobin, and blood telomere length.

Conclusions. The acceleration of aging processes is associated with both metabolic and molecular genetic factors, this finding opens opportunities for predicting and timely prevention of age-related diseases.

Keywords: epigenetic age, metabolic-associated diseases, premature aging.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

Колеснікова О. В., Запровальна О. Є., Потепенко А. В., Бондар Т. М., Радченко А. О. Епігенетичний вік та роль чинників метаболічно-асоційованих захворювань у прискоренні темпу старіння // Український терапевтичний журнал. — 2022. — № 1—2. — С. 9—15. <http://doi.org/10.30978/UTJ2022-1-9>.

Kolesnikova O. V., Zaprovalna O. Y., Potapenko A. V., Bondar T. M., Radchenko A. O. Epigenetic age and role of factors of the metabolic-associated diseases in accelerating of aging rates [in Ukrainian]. *Ukrainian Therapeutic Journal*. 2022;1—2:9–15. <http://doi.org/10.30978/UTJ2022-1-9>.

Порівняння впливу спіронолактону та моксонідину як четвертого компонента терапії резистентної гіпертензії на жорсткість магістральних артерій



Ю. М. Сіренко,
О. Л. Рековець,
О. О. Торбас

ДУ «ННЦ „Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска“»
НАМН України, Київ

Мета — порівняти вплив спіронолактону та моксонідину як четвертого компонента терапії резистентної артеріальної гіпертензії (АГ) на жорсткість магістральних артерій.

Матеріали та методи. Ретроспективно вибрали із бази даних відділу вторинних та легеневих гіпертензій Інституту кардіології імені академіка М. Д. Стражеска НАМН України 60 пацієнтів з резистентною АГ. Із них 30 отримували спіронолактон як додатковий препарат до комбінації трьох антигіпертензивних препаратів після того, як не досягли цільового рівня артеріального тиску (група С), решта пацієнтів — додаткову терапію моксонідом (група М). Хворі на вторинну АГ були вилучені з дослідження. Початкова доза спіронолактону становила 25 мг/добу, у 6 пацієнтів її збільшили до 50 мг/добу. Початкова доза моксонідину становила 0,2 мг двічі на добу, у 16 хворих її збільшили до 0,4 мг двічі на добу, а у 3 — до 0,6 мг двічі на добу. Пацієнтам обох груп призначали трикомпонентну антигіпертензивну терапію в максимальних дозах в одній таблетці (блокатор ренін-ангіотензинової системи + антагоніст кальцію + діуретик). Ступінь жорсткості стінки артерій оцінювали за величиною серцево-кісткового судинного індексу (Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI)).

Результати. Протягом 12 міс спостереження спіронолактон відмінено у 3 (10%) хворих через розвиток побічних ефектів (1 випадок гінекомастії, 1 — гіперкаліємії, 1 — тяжкої діареї). В групі М препарат відмінено у 4 (13%) хворих (різниця з групою С статистично незначуща): 2 випадки тяжкої сонливості, 1 — нудоти із блювотою, 1 — приступи запаморочення без гіпотензії. В остаточний аналіз даних залучено 27 хворих із групи С та 26 — із групи М. У групі С значення офісного систолічного артеріального тиску знизилося з $(149,3 \pm 6,5)$ до $(127,4 \pm 5,5)$ мм рт.ст. через 3 міс та до $(124,3 \pm 4,3)$ мм рт.ст. через 12 міс ($p < 0,001$). У групі М зниження систолічного артеріального тиску протягом 3 міс було дещо меншим, ніж у групі С: з $(148,9 \pm 7,5)$ до $(132,5 \pm 6,2)$ мм рт.ст. ($p < 0,05$), а через 12 міс — до $(124,3 \pm 4,3)$ мм рт.ст. ($p < 0,001$ порівняно із початковим рівнем, різниця між групами статистично незначуща). Значення діастолічного артеріального тиску в групі С знизилося з $(88,8 \pm 5,4)$ до $(75,1 \pm 5,6)$ мм рт.ст. через 3 міс ($p < 0,05$) та до $(72,1 \pm 4,7)$ мм рт.ст. через 12 міс ($p < 0,001$ порівняно із початковим рівнем), у групі М — відповідно з $(89,1 \pm 4,1)$ до $(83,1 \pm 5,1)$ мм рт.ст. ($p < 0,05$) і $(73,2 \pm 8,9)$ мм рт.ст. ($p < 0,001$ порівняно із початковим рівнем, різниця між групами статистично незначуща). Величина CAVI значно не змінилася в групі М (справа — $9,4 \pm 1,1$ на початку дослідження, $9,3 \pm 1,3$ через 12 міс ($p > 0,05$), зліва — $9,2 \pm 1,6$ та $9,3 \pm 1,6$ відповідно ($p > 0,05$). Однак у групі С через 12 міс значення CAVI знизилося з $9,5 \pm 1,2$ на початку дослідження до $8,6 \pm 1,2$ ($p < 0,05$) справа та з $9,4 \pm 1,1$ до $8,7 \pm 1,2$ ($p < 0,05$) зліва. У групі С індекс маси міокарда лівого шлуночка зменшився на 11% (з $(112,2 \pm 8,4)$ до $(101,4 \pm 7,8)$ г/м²; $p < 0,05$), тоді як у групі М спостерігали тенденцію до зменшення цього показника на 6% (з $(113,5 \pm 7,7)$ до $(107,2 \pm 6,5)$ г/м², $p > 0,05$).

Висновки. Терапія спіронолактоном як четвертим компонентом терапії резистентної АГ достовірно зменшувала жорсткість стінки магістральних артерій (за величиною CAVI) і сприяла достовірному регресу гіпертрофії лівого шлуночка.

Ключові слова:

резистентна артеріальна гіпертензія, жорсткість стінки артерій, серцево-кістковий судинний індекс, спіронолактон, моксонідин.

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Рековець Оксана Леонідівна

к. мед. н., ст. наук. співр. відділу
вторинних і легеневих гіпертензій
<http://orcid.org/0000-0002-3925-2948>.
E-mail: recovets@ukr.net

Стаття надійшла до редакції
1 червня 2022 р.

© Український терапевтичний журнал, 2022

Клінічне значення терапії блокаторами мінералокортикоїдних рецепторів для лікування серцевої недостатності загально визнане. Велика кількість клінічних і фундаментальних досліджень продемонструвала можливості цих препаратів при різних серцево-судинних захворюваннях. Одним із потенційних застосувань блокаторів мінералокортикоїдних рецепторів є запобігання процесам ремоделювання серцево-судинної системи, зменшення фіброзу, профілактика розвитку та прогресування атеросклерозу і артеріосклерозу [1–3, 24, 30].

Відомо, що виявлення істинної резистентної артеріальної гіпертензії (АГ) значно підвищує ризик розвитку серцево-судинних, мозкових та ниркових ускладнень, а також погіршує прогноз виживання пацієнта [21, 26]. У всіх сучасних рекомендаціях при резистентній АГ спіронолактон розглядають як препарат вибору для додавання до стандартної трикомпонентної терапії [16, 17, 33]. Такий вибір ґрунтується на результатах дослідження PATHWAY-2, в якому показано, що саме додавання спіронолактону більшою мірою знижувало рівень артеріального тиску (АТ) у зазначеній когорті пацієнтів порівняно із β - та α -адреноблокаторами [31, 32]. У літературі є відомості про можливий негативний вплив додавання спіронолактону на виживання пацієнтів із резистентною АГ [12, 13]. Хоча результати цього ретроспективного аналізу можуть бути зумовлені необхідністю призначення спіронолактону тяжчій категорії пацієнтів, призначення спіронолактону при резистентній АГ потребує патогенетичного обґрунтування.

В Україні у клінічній практиці дуже часто за неефективності трикомпонентної антигіпертензивної терапії призначають препарати центральної дії, зокрема моксонідин. Є теоретичні аргументи для призначення цього засобу, особливо у хворих із метаболічними порушеннями або ожирінням, які часто супроводжують резистентну АГ [9, 18, 29], але доказова база застосування моксонідину вкрай обмежена, а його вплив на розвиток або регрес ураження органів-мішеней, зокрема магістральних артерій, не вивчено.

Мета роботи — порівняти вплив спіронолактону та моксонідину як четвертого компонента терапії резистентної гіпертензії на жорсткість магістральних артерій.

Матеріали та методи

Ретроспективно вибрали із бази даних відділу вторинних та легеневої гіпертензії Інституту кардіології імені академіка М. Д. Стражеска НАМН України 60 пацієнтів з резистентною АГ, які перебували на стаціонарному лікуванні та

амбулаторному спостереженні в період з 2019 до 2021 р. Діагноз АГ та її резистентність до терапії установлювали згідно з рекомендаціями Європейського товариства гіпертензії (ESH, 2018) [16, 33]. Хворі на вторинну АГ вилучені з цього дослідження.

Пацієнтів розподілили на дві групи: 30 із них отримували спіронолактон як додатковий препарат до комбінації трьох антигіпертензивних препаратів після того, як не досягли цільового рівня артеріального тиску (група С), решта пацієнтів — додаткову терапію моксонідином (група М). Початкова доза спіронолактону становила 25 мг/добу, у 6 пацієнтів її збільшили до 50 мг/добу. Початкова доза моксонідину становила 0,2 мг двічі на добу, у 16 хворих її збільшили до 0,4 мг двічі на добу, а у 3 — до 0,6 мг двічі на добу.

Пацієнти групи М не отримували блокаторів мінералокортикоїдних рецепторів. Хворим обох груп призначали трикомпонентну антигіпертензивну терапію в максимальних дозах в одній таблетці (блокатор ренін-ангіотензинової системи + антагоніст кальцію + діуретик). На нашу думку, у більшості випадків пацієнти були прихильні до лікування, оскільки отримували мінімальну кількість антигіпертензивних засобів у таблетках.

У дослідження не залучали пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю, інфарктом міокарда або інсультом в анамнезі, а також із зниженою функцією нирок (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 60 мл/(хв $\cdot$ 1,73 м²).

Артеріальний тиск вимірювали за допомогою звичайного ртутного тонометра після 5-хвилинного відпочинку в лабораторії в період між 9-ю та 10-ю годинами ранку.

Зразки крові відбирали із вени. Проводили загальний і біохімічний аналіз крові в день забору зразків за допомогою автоматичного аналізатора Livia (Cormay, Польща). Стандартними методами визначали рівень калію, натрію, глюкози, креатиніну, білірубіну, аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), загального холестерину та його фракцій, тригліцеридів. Розрахунок ШКФ проводили за формулою CKD-EPI [7].

Ехокардіографічне дослідження виконували усім хворим за стандартною методикою в М- та В-режимі на апараті HP-Sonos-4500 (Hewlett-Packard, США). Масу міокарда визначали за рекомендацією American Society of Echocardiography Convention [17], індекс маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ) — як співвідношення маси міокарда лівого шлуночка і площі поверхні тіла.

Вимірювання АТ і аналіз крові проводили на початку дослідження, а також через 3 та 12 міс

лікування. Ехокардіографічне дослідження — на початку дослідження і через 12 міс.

Ступінь жорсткості стінки артерії оцінювали за величиною серцево-кісткового судинного індексу (Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI)) за допомогою приладу VaSera VS-1500 (Fukuda Denshi, Японія) за стандартною методикою, рекомендованою виробником [22, 23, 25], на початку дослідження і через 12 міс лікування. Для аналізу використовували середнє значення CAVI справа і зліва.

Статистичний аналіз проведено з використанням стандартних програм управління базами даних. Результати наведено як середнє арифметичне значення (М) і стандартну похибку середнього арифметичного значення (m). Статистичну значущість різниці визначали за допомогою t-критерію Стюдента, а категоріальні дані — за допомогою критерію χ^2 . Коефіцієнт кореляції Пірсона (r) розраховували з використанням одночинникового кореляційного аналізу. Рівень статистичної значущості (p) < 0,05.

Результати та обговорення

Протягом 12 міс спостереження спіронолактон відмінено у 3 (10 %) хворих через розвиток побічних ефектів (1 випадок гінекомастії, 1 — гіперкаліємії, 1 — тяжкої діареї). В групі М препарат відмінено у 4 (13 %) хворих (різниця з групою С статистично незначуща): 2 випадки тяжкої сонливості, 1 — нудоти із блювотою, 1 — напади запаморочення без гіпотензії. В остаточний аналіз даних залучено 27 хворих із групи С та 26 — із групи М.

На початку дослідження групи статистично значущо не відрізнялися за віком, тривалістю АГ, частотою тютюнокуріння, значенням індексу маси тіла, кількістю антигіпертензивних препаратів, наявністю дисліпідемії, цукрового діабету і застосування статинів (таблиця). Рівень тригліцеридів був дещо вищим у групі М ($p > 0,05$), що, ймовірно, зумовило вибір моксонідину як додаткового препарату.

Значення систолічного та діастолічного АТ (САТ і ДАТ) в обох групах були підвищеними, але на початковому етапі групи статистично значущо не відрізнялися за цими показниками, а також за величиною ІММЛШ та значенням CAVI як справа, так і зліва (див. таблицю).

У групі С значення офісного САТ статистично значущо знизилися з $(149,3 \pm 6,5)$ до $(127,4 \pm 5,5)$ мм рт.ст. через 3 міс та до $(124,3 \pm 4,3)$ мм рт.ст. через 12 міс ($p < 0,001$) (рисунок). У групі М зниження САТ протягом 3 міс було статистично значущим, але дещо меншим, ніж у групі С: з $(148,9 \pm 7,5)$ до $(132,5 \pm 6,2)$ мм рт.ст. ($p < 0,05$), а через 12 міс — його значення було

Таблиця. Характеристика груп на початку дослідження

Показник	Група спіронолактону (n = 27)	Група моксонідину (n = 26)
Вік, роки	57,88 ± 2,26	56,65 ± 2,58
Чоловіки/жінки, %	54,2 / 45,8	44,6 / 55,4
Тривалість АГ, роки	8,65 ± 1,19	9,73 ± 1,45
Цукровий діабет, %	8,3	9,5
Тютюнокуріння, %	4,2	6,7
ІМТ, кг/м²	30,1 ± 0,9	32,4 ± 0,9
САТ, мм рт.ст.	149,3 ± 6,5	148,9 ± 7,5
ДАТ, мм рт.ст.	88,8 ± 5,4	89,1 ± 4,1
ЧСС, за 1 хв	69,0 ± 1,9	72,2 ± 1,9
Кількість антигіпертензивних препаратів	4	4
Глюкоза, ммоль/л	5,9 ± 0,31	6,1 ± 0,23
ХС ЛПНГ, ммоль/л	3,14 ± 0,24	3,6 ± 0,26
ХС ЛПВГ, ммоль/л	1,30 ± 0,10	1,2 ± 0,10
Тригліцериди, ммоль/л	1,59 ± 0,12	1,81 ± 0,22
ШКФ, мл/(хв · 1,73 м²)	79,02 ± 2,29	72,59 ± 1,78
ІММЛШ, г/м²	112,2 ± 8,4	113,5 ± 7,7
CAVI справа	9,5 ± 1,2	9,4 ± 1,3
CAVI зліва	9,4 ± 1,1	9,2 ± 1,6

Примітка. ІМТ — індекс маси тіла; ЧСС — частота серцевих скорочень; ХС ЛПНГ — холестерин ліпопротеїнів низької густини; ХС ЛПВГ — холестерин ліпопротеїнів високої густини.

Різниця між групами за усіма показниками статистично незначуща ($p > 0,05$).

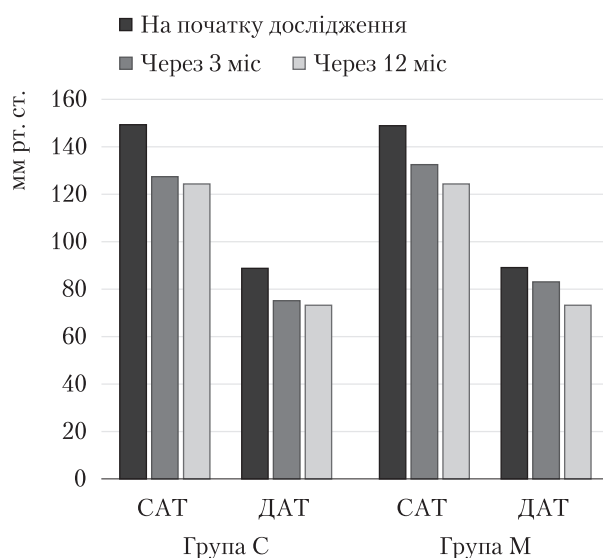


Рисунок. Динаміка рівня систолічного та діастолічного артеріального тиску протягом періоду спостереження: С — група спіронолактону; М — група моксонідину

практично однаковим із показником групи С ($(124,3 \pm 4,3)$ мм рт.ст., $p < 0,001$ порівняно із початковим рівнем, різниця між групами статистично незначуща). Значення ДАТ у групі С статистично значущо знизилася з $(88,8 \pm 5,4)$ до $(75,1 \pm 5,6)$ мм рт.ст. через 3 міс ($p < 0,05$) та до $(72,1 \pm 4,7)$ мм рт.ст. через 12 міс ($p < 0,001$ порівняно із початковим рівнем), у групі М — з $(89,1 \pm 4,1)$ до $(83,1 \pm 5,1)$ мм рт.ст. ($p < 0,05$) через 3 міс, але перевищувало показник групи С, тоді як наприкінці дослідження показники в обох групах мало відрізнялися ($(73,2 \pm 8,9)$ мм рт.ст., $p < 0,001$ порівняно із початковим рівнем, різниця між групами статистично незначуща).

Повільніше зниження як САТ, так і ДАТ у групі М, на нашу думку, зумовлене тривалішою ступеневою титрацією дози препарату, як зазначено вище. Наприкінці періоду спостереження зниження як САТ, так і ДАТ в обох групах було практично еквівалентним і в обох групах спостерігався однаковий контроль АТ. Протягом періоду спостереження частота серцевих скорочень статистично значущо не змінилася у групах.

Статистично значущих змін вмісту у сироватці крові білірубину, АЛТ, АСТ, глюкози, натрію, холестерину ліпопротеїнів низької та високої густини і тригліцеридів протягом періоду дослідження не зареєстровано. Хоча концентрація креатиніну в сироватці крові в обох групах дещо підвищилася, у жодного пацієнта не спостерігали патологічного збільшення цього показника понад верхню межу норми.

Установлено, що ШКФ в обох групах знизилася статистично незначущо: в групі С — на $(2,5 \pm 0,3)$ мл/(хв · $1,73 \text{ м}^2$), у групі М — на $(3,1 \pm 0,4)$ мл/(хв · $1,73 \text{ м}^2$) (різниця між групами статистично незначуща).

На нашу думку, дуже важливими були зміни ІММЛШ у групах. У групі С цей показник зменшився на 11 % (з $(112,2 \pm 8,4)$ до $(101,4 \pm 7,8)$ г/м²; $p < 0,05$), у групі М відзначено тенденцію до зменшення цього показника на 6 % (з $(113,5 \pm 7,7)$ до $(107,2 \pm 6,5)$ г/м², різниця статистично незначуща).

Величина САVI значно не змінилася в групі М (справа — $9,4 \pm 1,1$ на початку дослідження, $9,3 \pm 1,3$ через 12 міс ($p > 0,05$), зліва — $9,2 \pm 1,6$ та $9,3 \pm 1,6$ відповідно ($p > 0,05$)). Однак у групі С через 12 міс значення САVI статистично значущо знизилася з $9,5 \pm 1,2$ на початку дослідження до $8,6 \pm 1,2$ ($p < 0,05$) справа та з $9,4 \pm 1,1$ до $8,7 \pm 1,2$ ($p < 0,05$) зліва.

Таким чином, отримані дані засвідчили, що у групі С спостерігався виразніший достовірний регрес гіпертрофії лівого шлуночка (за ІММЛШ), а також зменшення жорсткості стінки магістральних артерій (за величиною САVI). У групі М такі

зміни не відбувалися, але при практично еквівалентному контролі АТ порівняно з групою С за 12 міс не спостерігалася погіршення як ІММЛШ, так і САVI.

Таким чином, тривалий прийом спіронолактону як четвертого компонента терапії статистично значущо знижував рівень АТ у хворих на резистентну АГ уже через 3 міс після призначення із деяким збільшенням ефекту протягом подальшого спостереження до 12 міс. Тривалий прийом моксонідину статистично значущо знижував рівень як САТ, так і ДАТ, але зниження відбувалося повільно паралельно зі зростанням дози препарату до максимальної через 3 міс лікування. До 12-го місяця спостереження зниження АТ було порівнянним з таким при прийомі спіронолактону.

Прийом моксонідину істотно не знижував значення САVI, не спричиняв достовірного регресу гіпертрофії лівого шлуночка, тоді як прийом спіронолактону статистично значущо знижував значення САVI та зумовлював достовірний регрес гіпертрофії лівого шлуночка. Однаковий ступінь зниження АТ в обох групах у кінці дослідження може свідчити, що позитивні зміни жорсткості стінки артерій і регрес гіпертрофії лівого шлуночка під впливом спіронолактону не були пов'язані зі змінами рівня АТ.

У сучасних настановах ступінь жорсткості стінки артерій зазвичай рекомендують оцінювати за допомогою неінвазивного вимірювання швидкості поширення пульсової хвилі. Однак загальновідомо, що на величину швидкості поширення пульсової хвилі значною мірою впливає рівень АТ, тому цей метод не підходить для об'єктивної оцінки впливу антигіпертензивних препаратів на жорсткість стінки артерій. Для вирішення цієї проблеми розроблено метод визначення САVI як індикатора жорсткості стінки артерій на підставі параметрів, які не залежать від АТ на момент вимірювання [22, 23, 25].

У нашому дослідженні встановлено, що статистично значуще зниження АТ у групі лікування моксонідіном не вплинуло на величину САVI, але терапія спіронолактоном при еквівалентному кінцевому зниженні АТ сприяла статистично значущому зниженню рівня САVI. Ці дані свідчать, що лікування спіронолактоном поліпшує САVI незалежно від будь-якого впливу на АТ.

У дослідження залучали пацієнтів із резистентною АГ, які навіть під час базового лікування трьома антигіпертензивними препаратами мали неконтрольований рівень АТ. Із літератури відомо, що такі пацієнти мають більший ризик розвитку серцево-судинних ускладнень, насамперед зумовлених прогресуванням атеросклерозу. В експерименті показано, що лікування

блокаторами мінералокортикоїдних рецепторів зменшує розвиток атеросклерозу за рахунок послаблення окисного стресу та запалення у мишей. Такий самий ефект може спостерігатися і у людей [6].

Таким чином, отримані результати мають важливе значення, оскільки додаткове призначення спіронолактону до потрібної комбінації антигіпертензивних препаратів позитивно впливало на певні патогенетичні механізми прогресування АГ, зменшення ураження органів-мішеней і супутніх атеросклерозу та артеріосклерозу. Механізми, що лежать в основі цих ефектів, остаточно не з'ясовані. Відомо, що підвищена жорсткість стінки артерій тісно пов'язана з атеросклерозом [4, 34], який характеризується зниженою еластичністю артерій через збільшення фіброзу, втрату еластичних волокон і велику кальцифікацію стінки судин [19]. Імовірно, спіронолактон може безпосередньо діяти на судинну стінку, щоб послабити ці процеси, незалежно від його антигіпертензивного ефекту. Попередні дослідження засвідчили, що альдостерон є профіброзним, а антагоністи його рецепторів зменшують або уповільнюють прогресування фіброзу в різних тканинах, зокрема в серці та артеріях [8, 14, 20]. Отже, використання спіронолактону як четвертого компонента для лікування резистентної гіпертензії не лише має додатковий антигіпертензивний ефект, а й може бути чинником впливу на патогенез прогресування АГ та її ускладнень [10, 11, 15].

Слід також обговорити дозу спіронолактону, яку варто додавати до потрібної антигіпертензивної терапії при резистентній АГ. У цьому дослідженні частині пацієнтів титрували дозу спіронолактону до 50 мг/добу. Відомо, що для лікування первинного альдостеронізму змушені використовувати значно більші дози спіронолактону — 200—400 мг/добу. Однак не зрозуміло, яка доза спіронолактону потрібна для зменшення жорсткості стінки артерій. Отримані результати свідчать, що спіронолактон у низьких дозах добре переноситься пацієнтами із резистентною гіпертензією та нормальною функцією нирок, але відомо, що блокатори мінералокортикоїдних рецепторів спричиняють гіперкаліємію [5, 27, 28]. Таким чином, у разі застосування спіронолактону слід ретельно спостерігати за пацієнтами щодо виникнення гіперкаліємії та підвищення рівня креатиніну. Слід провести додаткові дослідження, щоб визначити найнижчу дозу, яка забезпечує користь.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження, написання тексту — Ю. С., О. Р.; збір матеріалу, статистичне опрацювання даних — О. Р., О. Т.; обробка матеріалу — Ю. С., О. Р., О. Т.; редагування — Ю. С.

Таким чином, антигіпертензивний ефект додавання як спіронолактону, так і моксонідину як четвертого препарату для лікування резистентної АГ через 12 міс лікування був еквівалентним. Виявлено статистично значуще зниження жорсткості стінки магістральних артерій, оціненої за САVI, на тлі лікування спіронолактоном незалежно від його антигіпертензивного ефекту, тоді як при лікуванні моксонідіном таких позитивних змін не спостерігали.

Обмеження дослідження. Дослідження було ретроспективним, одноцентровим із відносно невеликою кількістю учасників. Не проводили порівняння змін індексу САVI та інших маркерів жорсткості стінки магістральних артерій та запалення.

Висновки

Додавання спіронолактону або моксонідину як четвертого компонента до терапії резистентної АГ протягом 12 міс сприяло статистично значущому і практично еквівалентному зниженню рівня АТ.

Тривалий прийом спіронолактону як четвертого компонента терапії резистентної АГ статистично значущо знижував рівень АТ у хворих на резистентну АГ уже через 3 міс після призначення із збільшенням ефекту протягом подальшого спостереження до 12 міс. Тривалий прийом моксонідину статистично значущо знижував рівень як САТ, так і ДАТ, але зниження відбувалося повільно паралельно зі зростанням дози препарату до максимальної через 3 міс лікування і до 12-го місяця спостереження ступінь зниження АТ був еквівалентним такому при прийомі спіронолактону.

Терапія спіронолактоном як четвертим компонентом терапії резистентної АГ статистично значущо знижувала жорсткість стінки магістральних артерій (за величиною індексу САVI), а також сприяла достовірному регресу гіпертрофії лівого шлуночка. Однаковий ступінь зниження рівня АТ в обох групах у кінці дослідження може свідчити, що позитивні зміни жорсткості стінки артерій та регрес гіпертрофії лівого шлуночка під впливом спіронолактону не були пов'язані зі змінами у рівні АТ. При лікуванні моксонідіном таких позитивних змін ураження органів-мішеней не спостерігали.

Перспективи подальших досліджень полягають у дослідженні на більшій кількості пацієнтів та у різних категоріях пацієнтів із резистентною артеріальною гіпертензією і коморбідною патологією для довгострокових прогнозів та проведення подальших багатоцентрових досліджень із відповідним дизайном.

Список літератури

- Сіренко Ю. М. Артеріальна гіпертензія. — К.: Моріон, 2002. — 204 с.
- Сіренко Ю. М., Міщенко Л. А., Радченко Г. Д., Купчинська О. Г., Рековець О. Л.; робоча група асоціації кардіологів. Серцево-судинні захворювання: класифікація, стандарти діагностики та лікування — 2020. Стандарти надання медичної допомоги пацієнтам з артеріальною гіпертензією // Артеріальна гіпертензія. — 2021. — Т. 14, № 2. — С. 67—82 DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-1485.14.1.2021.227395>.
- Смирнова І. П., Горбась І. М., Кваша О. О. Артеріальна гіпертензія: епідеміологія і статистика // Укр. кардіол. журн. — 1998. — № 6. — С. 3—8.
- Achelrod D., Wenzel U., Frey S. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of resistant hypertension in treated hypertensive populations // *Am. J. Hypertens.* — 2015. — Vol. 28 (3). — P. 355—361. doi: 10.1093/ajh/hpu151. PMID: 25156625.
- Agarwal R., Rossignol P., Romero A. et al. Patiromer versus placebo to enable spironolactone use in patients with resistant hypertension and chronic kidney disease (AMBER): a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial // *Lancet.* — 2019. — Vol. 394 (10208). — P. 1540—1550. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32135-X. PMID: 31533906.
- Chapman N., Dobson J., Wilson S. et al. Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators. Effect of spironolactone on blood pressure in subjects with resistant hypertension // *Hypertension.* — 2007. — Vol. 49 (4). — P. 839—845. doi: 10.1161/01.HYP.0000259805.18468.8c. Epub 2007 Feb 19. PMID: 17309946.
- de Boer I. H., Heerspink H. J. L., Hurst C. et al. Executive summary of the 2020 KDIGO Diabetes Management in CKD Guideline: evidence-based advances in monitoring and treatment // *Kidney Int.* — 2020. — Vol. 98 (4). — P. 839—848. doi: 10.1016/j.kint.2020.06.024.
- de la Sierra A., Segura J., Banegas J. R. et al. Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring // *Hypertension.* — 2011. — Vol. 57 (5). — P. 898—902. doi: 10.1161/HYPERTENSION.110.168948. PMID: 21444835.
- Derosa G., Cicero A. F., D'Angelo A. et al. Metabolic and antihypertensive effects of moxonidine and moxonidine plus irbesartan in patients with type 2 diabetes mellitus and mild hypertension: a sequential, randomized, double-blind clinical trial // *Clin. Ther.* — 2007. — Vol. 29 (4). — P. 602—610. doi: 10.1016/j.clinthera.2007.03.015. PMID: 17617283.
- Doumas M., Imprialos K. P., Kallistratos M. S., Manolis A. J. Recent advances in understanding and managing resistant/refractory hypertension // *F1000Res.* — 2020. — N 9. — F1000 Faculty Rev-169. doi: 10.12688/f1000research.21669.1. PMID: 32201574 PMCID: PMC7065661.
- Krieger E. M., Drager L. F., Giorgi D. M. A. et al. ReHOT Investigators. Spironolactone versus clonidine as a fourth-drug therapy for resistant hypertension: The ReHOT Randomized Study (Resistant Hypertension Optimal Treatment) // *Hypertension.* — 2018. — Vol. 71 (4). — P. 681—690. doi: 10.1161/HYPERTENSION.117.106662. PMID: 29463627.
- Liu G., Zheng X. X., Xu Y. L. et al. Effect of aldosterone antagonists on blood pressure in patients with resistant hypertension: a meta-analysis // *J. Hum. Hypertens.* — 2015. — Vol. 29 (3). — P. 159—166. doi: 10.1038/jhh.2014.64. Epub 2014 Jul 31. PMID: 25078487.
- Liu L., Xu B., Ju Y. Addition of spironolactone in patients with resistant hypertension: A meta-analysis of randomized controlled trials // *Clin. Exp. Hypertens.* — 2017. — Vol. 39 (3). — P. 257—263. doi: 10.1080/10641963.2016.1246564. PMID: 28448185.
- Lorthioir A., Belmihoub I., Fouassier D., Azizi M., Amar L. HTA essentielle résistante : place de la spironolactone [Spironolactone in resistant essential hypertension] // *Presse Med.* — 2019. — Vol. 48 (12). — P. 1431—1438. French. doi: 10.1016/j.lpm.2019.07.027. PMID: 31473027.
- Lu J., Lu Y., Wang X. et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in China: data from 1.7 million adults in a population-based screening study (China PEACE Million Persons Project) // *Lancet.* — 2017. — Vol. 390 (10112). — P. 2549—2558. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32478-9. PMID: 29102084.
- Mancia G. Initial combination treatment in the 2018 ESC/ESH hypertension guidelines // *Anatol. J. Cardiol.* — 2019. — Vol. 22 (3). — P. 100—101. doi: 10.14744/AnatolJCardiol.2019.03292.
- Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur. Heart J.* — 2013. — Vol. 34 (28). — P. 2159—2219. doi: 10.1093/eurheartj/ehu151. Epub 2013 Jun 14. PMID: 23771844.
- Messerli F. Moxonidine: a new and versatile antihypertensive // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* — 2000. — Vol. 35 (7 Suppl 4). — P. S53—S56. doi: 10.1097/00005344-200000004-00007. PMID: 11346219.
- Nishizaka M. K., Zaman M. A., Calhoun D. A. Efficacy of low-dose spironolactone in subjects with resistant hypertension // *Am. J. Hypertens.* — 2003. — Vol. 16 (11 Pt 1). — P. 925—930. doi: 10.1016/s0895-7061(03)01032-x. PMID: 14573330.
- Otero F. R., Grigorian L. S., Lado M. L. et al. Grupo Barbanza. Asociación entre hipertensión refractaria y riesgo cardiometabólico. Estudio HIPERFRE [Association between refractory hypertension and cardiometabolic risk. The HIPERFRE study] // *Nefrologia.* — 2008. — Vol. 28 (4). — P. 425—432. Spanish. PMID: 18662151.
- Pimenta E., Calhoun D. A. Resistant hypertension: incidence, prevalence, and prognosis // *Circulation.* — 2012. — Vol. 125 (13). — P. 1594—1596. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.097345. PMID: 22379111 PMCID: PMC3350774.
- Saiki A., Sato Y., Watanabe R. et al. The role of a novel arterial stiffness parameter, Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI), as a surrogate marker for cardiovascular diseases // *J. Atheroscler Thromb.* — 2016. — Vol. 23 (2). — P. 155—168. doi: 10.5551/jat.32797.
- Satoh N., Shimatsu A., Kato Y. et al. Evaluation of the cardio-ankle vascular index, a new indicator of arterial stiffness independent of blood pressure, in obesity and metabolic syndrome // *Hypertens. Res.* — 2008. — Vol. 31 (10). — P. 1921—1930. doi: 10.1291/hypres.31.1921.
- Shibata H., Itoh H. Mineralocorticoid receptor-associated hypertension and its organ damage: clinical relevance for resistant hypertension // *Am. J. Hypertens.* — 2012. — Vol. 25 (5). — P. 514—523. doi: 10.1038/ajh.2011.245. Epub 2012 Jan 19. PMID: 22258336.
- Shirai K., Utino J., Otsuka K., Takata M. A novel blood pressure-independent arterial wall stiffness parameter; cardio-ankle vascular index (CAVI) // *J. Atheroscler Thromb.* — 2006. — Vol. 13 (2). — P. 101—107. doi: 10.5551/jat.13.101.
- Sinnott S. J., Smeeth L., Williamson E. et al. Trends for prevalence and incidence of resistant hypertension: population based cohort study in the UK 1995—2015 // *BMJ.* — 2017. — Vol. 358. — j3984. doi: 10.1136/bmj.j3984. PMID: 28939590. — PMCID: PMC5609092.
- Spence J. D. Controlling resistant hypertension // *Stroke Vasc Neurol.* — 2018. — Vol. 3 (2). — P. 69—75. doi: 10.1136/svn-2017-000138. PMID: 30022799 PMCID: PMC6047342.
- Tomaszewski M., White C., Patel P. et al. High rates of non-adherence to antihypertensive treatment revealed by high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (HP LC-MS/MS) urine analysis // *Heart.* — 2014. — Vol. 100 (11). — P. 855—861. doi: 10.1136/heartjnl-2013-305063. PMID: 24694797. PMCID: PMC4033175.
- Vachek J. The use of moxonidine in the treatment of arterial hypertension // *Vnitř. Lek.* — 2021. — Vol. 67 (3). — P. 170—172. PMID: 34171957.
- Wang C., Xiong B., Huang J. Efficacy and safety of spironolactone in patients with resistant hypertension: a meta-analysis of randomised controlled trials // *Heart Lung Circ.* — 2016. — Vol. 25 (10). — P. 1021—1030. doi: 10.1016/j.hlc.2016.02.016. Epub 2016 Apr 11. PMID: 27118266.
- Williams B., MacDonald T. M., Morant S. et al. British Hypertension Society's PATHWAY Studies Group. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial // *Lancet.* — 2015. — Vol. 386 (10008). — P. 2059—2068. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00257-3. PMID: 26414968 PMCID: PMC4655321.

32. Williams B., MacDonald T.M., Morant S.V. et al. British Hypertension Society programme of Prevention And Treatment of Hypertension With Algorithm based Therapy (PATHWAY) Study Group. Endocrine and haemodynamic changes in resistant hypertension, and blood pressure responses to spironolactone or amiloride: the PATHWAY-2 mechanisms substudies // *Lancet*. — 2018. — Vol. 6(6). — P. 464—475. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30071-8. PMID: 29655877.
33. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension // *Eur. Heart J.* — 2018. — Vol. 39(33). — P. 3021—3104 doi: 10.1093/eurheartj/ehy339.
34. Zhao D., Liu H., Dong P., Zhao J. A meta-analysis of add-on use of spironolactone in patients with resistant hypertension // *Int. J. Cardiol.* — 2017. — Vol. 233. — P. 113—117. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.12.158. Epub 2016 Dec 29. PMID: 28089457.

Yu. M. Sirenko, O. L. Rekovets, O. O. Torbas

SI «National Scientific Centre „M. D. Strazhesko Institute of Cardiology of NAMS of Ukraine“, Kyiv

Comparison of the effects of spironolactone and moxonidine as the fourth component of the resistant hypertension therapy on the arterial stiffness

Objective — to compare effects of spironolactone and moxonidine as the fourth component of the treatment of resistant hypertension (RT) on the stiffness of the main arteries.

Materials and methods. We retrospectively selected 60 patients with resistant hypertension from the database of secondary and pulmonary hypertension, treated on the basis of M. D. Strazhesko Institute of Cardiology. From them, thirty patients who received spironolactone as the fourth component to the combination of three antihypertensive drugs after not reaching the target blood pressure (BP) level, were included in group C. The rest 30 patients who received moxonidine were assigned to group M. Patients with secondary hypertension were excluded from this study. In group C, the initial spironolactone dose was 25 mg per day, and it was increased up to 50 mg per day in 6 patients. In group M, the initial moxonidine dose was 0.2 mg twice daily, it was increased up to 0.4 mg twice daily in 16 patients and up to 0.6 mg twice daily in 3 patients. Patients in both groups were administered three-component antihypertensive therapy with maximum doses in one tablet (renin-angiotensin system blocker + calcium antagonist + diuretic). The degree of arterial stiffness was assessed by cardio-ankle vascular index (CAVI).

Results. During 12 months of follow-up, spironolactone was discontinued in 3 (10%) patients due to the development of side effects: 1 case of gynecomastia, 1 case of hyperkalemia and one case of severe diarrhea. In group M, drug withdrawal was registered in 4 patients (13%, the difference with group C — not significant): 2 cases of severe drowsiness, 1 case of nausea with vomiting and 1 case — dizziness without hypotension. Therefore, 27 patients from group C and 26 patients from group M were included in the final data analysis. In group C, the values of office SBP significantly decreased from 149.3 ± 6.5 to 127.4 ± 5.5 after 3 months and 124.3 ± 4.3 mm Hg after 12 months ($p < 0.001$, respectively). Similarly, the value of SBP in group M for 3 months was significant, but the degree of its reduction was slightly less than in group C: from 148.9 ± 7.5 to 132.5 ± 6.2 mm Hg ($p < 0.05$), and after 12 months — 124.3 ± 4.3 mm Hg ($p < 0.001$ with the initial level, and the difference between the groups is not significant). The values of DBP in group C significantly decreased from 88.8 ± 5.4 mm Hg to 75.1 ± 5.6 mm Hg at the stage of 3 months ($p < 0.05$), and up to 72.1 ± 4.7 mm Hg after 12 months ($p < 0.001$ compared to baseline). In group M at the stage of 3 months reduction of DBP from 89.1 ± 4.1 to 83.1 ± 5.1 mm Hg after 3 months ($p < 0.05$), and after 12 months to 73.2 ± 8.9 mm Hg ($p < 0.001$ compared to baseline, the difference between groups is not significant). CAVI did not change significantly in group M, with values on the right 9.4 ± 1.1 at baseline and 9.3 ± 1.3 after 12 months ($p > 0.05$) and on the left — 9.2 ± 1.6 and 9.3 ± 1.6 ($p > 0.05$). However, the CAVI value after 12 months significantly decreased in group C from 9.5 ± 1.2 at baseline to 8.6 ± 1.2 after 12 months ($p < 0.05$) on the right and from 9.4 ± 1.1 to 8.7 ± 1.2 ($p < 0.05$), respectively, on the left in group C. In group C, LVMI decreased by 11%: from 112.2 ± 8.4 to 101.4 ± 7.8 g/m² ($p < 0.05$), while in group M we observed a tendency to reduce LVMI by 6%, from 113.5 ± 7.7 to 107.2 ± 6.5 g/m² ($p > 0.05$).

Conclusions. Treatment with spironolactone, used as the fourth component of resistant hypertension therapy, significantly reduced the arteries stiffness as evidenced by the CAVI index, and promoted a significant regression of left ventricular hypertrophy.

Keywords: resistant hypertension, arterial stiffness, cardio-ankle vascular index, spironolactone, moxonidine.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- /// Сіренко Ю.М., Рековець О.Л., Торбас О.О. Порівняння впливу спіронолактону та моксонідину як четвертого компонента терапії резистентної гіпертензії на жорсткість магістральних артерій // Український терапевтичний журнал. — 2022. — № 1—2. — С. 16—22. <http://doi.org/10.30978/UTJ2022-1-16>.
- /// Sirenko Yu.M., Rekovets O.L., Torbas O.O. Epigenetic age and role of factors of the metabolic-associated diseases in accelerating of aging rates [in Ukrainian]. Ukrainian Therapeutic Journal. 2022;1—2:22. <http://doi.org/10.30978/UTJ2022-1-16>.

Практичне застосування окремих показників для прогнозування патологічного ремоделювання лівого шлуночка після гострого інфаркту міокарда з елевацією сегмента ST



**О. В. Петюніна,
М. П. Копиця,
І. Р. Вишневська,
Т. Є. Стороженко,
А. В. Кобець**

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

Мета — визначити найважливіші показники для прогнозування розвитку патологічного ремоделювання лівого шлуночка (ЛШ) через 1 рік після гострого інфаркту міокарда (ГІМ) з елевацією сегмента ST.

Матеріали та методи. У дослідження було залучено 134 пацієнти з ГІМ з елевацією сегмента ST (95 (70,9 %) чоловіків та 39 (29,1 %) жінок), госпіталізованих до відділення інтенсивної терапії Національного інституту терапії імені Л.Т. Малої НАМН України у період із січня 2018 р. до лютого 2021 р., які відповідали критеріям залучення та не мали критеріїв виключення. Всім пацієнтам в Інституті загальної та невідкладної хірургії імені В.Т. Зайцева НАМН України проведено реваскуляризацію міокарда шляхом черезшкірного коронарного втручання протягом 2–12 год після розвитку події з відновленням кровотоку на рівні TIMI-3. В 1-шу — 3-тю добу після черезшкірного коронарного втручання пацієнтів переводили у дослідницький центр. Пізнім патологічним ремоделюванням ЛШ вважали збільшення кінцевого діастолічного об'єму ЛШ $> 10\%$ та/або кінцевого систолічного об'єму ЛШ $> 10\%$ протягом 1 року після індексної події. Рівень розчинного супресора туморогенезу-2 (sST2) у сироватці крові визначали імуноферментним методом (Presage ST2 Assay, Critical Diagnostics, США), N-кінцевий пропептид мозкового натрійуретичного гормону (NT-proBNP) — за допомогою стандартного набору реактивів (R&D Systems GmbH, Wiesbaden-Nordenstadt, Німеччина), фактора, який інгібує міграцію макрофагів (MIF), у сироватці крові — імуноферментним методом (RayBio® Human MIF Elisa kit, США). Статистичний аналіз проводили з використанням програми Statistica 8.0 (Stat Soft Inc, США).

Результати. Пацієнтів розподілили на дві групи: 48 з наявністю патологічного ремоделювання ЛШ та 86 без такого. Уніваріантний і мультиваріантний лог-регресійний аналіз показав, що незалежними предикторами розвитку патологічного ремоделювання ЛШ були фракція викиду ЛШ, рівень MIF, sST2, кількість ушкоджених судин, поздовжній стрейн. Аналіз ROC-кривих виявив, що кумулятивне значення таких показників, як MIF, sST2, поздовжній стрейн, кількість ушкоджених судин, фракція викиду ЛШ ($AUC = 0,718$; $p < 0,0001$, 95 % довірчий інтервал — 0,634–0,792), дає змогу ідентифікувати пацієнтів з ризиком розвитку патологічного ремоделювання ЛШ через 1 рік після ГІМ з елевацією сегмента ST. Розроблено формулу з урахуванням зазначених показників, яку можна використовувати для прогнозу патологічного ремоделювання ЛШ: прогноз позитивного ефекту при $Y \geq 0,5$, негативного — при $Y < 0,5$.

Висновки. Фракція викиду ЛШ, MIF, кількість ушкоджених судин, sST2 і поздовжній стрейн є предикторами патологічного ремоделювання ЛШ.

Ключові слова:

гострий інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST, патологічне ремоделювання лівого шлуночка, прогноз.

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Петюніна Ольга Вячеславівна

д. мед. н., ст. наук. співр.
відділу профілактики і лікування
невідкладних станів
<http://orcid.org/0000-0002-4716-6433>
E-mail: o_petyunina@ukr.net

Стаття надійшла до редакції
21 січня 2022 р.

© Український терапевтичний журнал, 2022

Протягом останніх десятиріч смертність упродовж гострої фази інфаркту міокарда з елевацією сегмента ST поступово знижується та досягає плато порівняно зі станом у дореперфузійний час [25]. Однак відбувся зсув ускладнень унаслідок гострого інфаркту міокарда (ГІМ) з гострої смертності до прогресуючої дисфункції лівого шлуночка (ЛШ) та хронічної серцевої недостатності (СН) [16, 19]. Основною причиною СН після ГІМ з елевацією сегмента ST є ремоделювання міокарда ЛШ [9, 35] у відповідь на підвищення стресу стінок ЛШ, що спричинено загибеллю кардіоміоцитів та розширенням площі інфаркту [34]. Післяінфарктне ремоделювання ЛШ визначають як збільшення кінцевого діастолічного об'єму (КДО) ЛШ до 20 % та/або фракції викиду (ФВ) ЛШ [4, 7, 6, 31]. Воно асоціюється з гіршим прогнозом [9].

Для прогнозу несприятливих клінічних наслідків існують лише такі шкали, як TIMI та GRACE, що свідчить про необхідність розробки нових персоналізованих предикторних моделей [2, 5, 13–15, 38]. Існує перелік предикторних шкал, що ґрунтуються на вимірюванні рівня біомаркерів, які відображують різні патофізіологічні вісі розвитку ГІМ з елевацією сегмента ST і необхідні для стратифікації пацієнтів за ризиком ускладнень [18, 21, 27, 28, 33, 45]. Розроблено комбінації циркулюючих біомаркерів (тропонін-Т, тропонін-І (Тн-І), натрійуретичні пептиди, галектин-3, металопротеїнази, фактор росту та диференціювання-15, проадреномедулін, розчинний супресор туморогенезу-2 (sST2), фактор, що інгібує міграцію макрофагів (MIF), С-реактивний білок (С-РБ), креатинін, ліпідний профіль), які використано у багатомаркерних шкалах для прогнозу ризику після ГІМ з елевацією сегмента ST [3, 29, 30]. Триває пошук доступних шкал, які можна використовувати в галузі практичної охорони здоров'я. Така шкала має містити як біохімічні, так і функціональні показники, які співвідносяться з усіма ланками патогенезу коронарної події та відображують функціональний стан ушкодженого міокарда.

Мета роботи — визначити найважливіші показники для прогнозування розвитку патологічного ремоделювання лівого шлуночка через 1 рік після гострого інфаркту міокарда з елевацією сегмента ST.

Матеріали та методи

У дослідження було залучено 203 пацієнти з ГІМ з елевацією сегмента ST, госпіталізованих до відділення інтенсивної терапії Національного інституту терапії імені Л. Т. Малої НАМН України у період із січня 2018 р. до лютого 2021 р.

Діагноз ГІМ з елевацією сегмента ST встановлено згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (2017) [17] та наказом МОЗ України № 455 від 02.07.2014 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при гострому коронарному синдромі з елевацією сегмента ST». З цих пацієнтів було вибрано 134 особи (95 (70,9 %) чоловіків та 39 (29,1 %) жінок), які відповідали критеріям залучення та не мали критеріїв вилучення (рис. 1).

Усім пацієнтам в Інституті загальної та невідкладної хірургії імені В. Т. Зайцева НАМН України проведено реваскуляризацію міокарда шляхом черезшкірного коронарного втручання (ЧКВ) протягом 2–12 год з моменту розвитку події з відновленням кровотоку на рівні TIMI–3. У 1-шу — 3-тю добу після черезшкірного коронарного втручання пацієнтів переводили у дослідницький центр. Усі пацієнти отримували лікування згідно з чинними рекомендаціями [17].

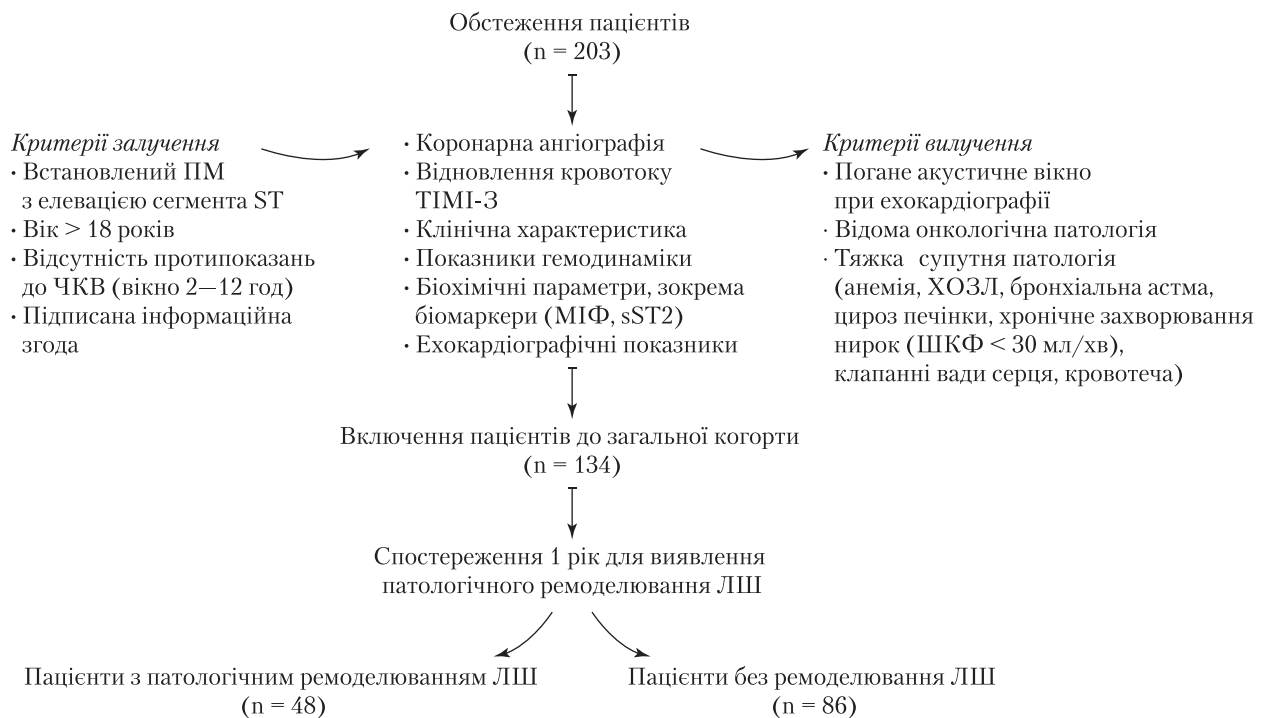
Дослідження проведено з дотриманням положень Гельсінської декларації [44]. Протокол дослідження узгоджено з комісією з питань етики та деонтології ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України» (протокол № 6, 30.05.2017). Усі пацієнти підписали інформовану згоду на участь у дослідженні.

Коронарну ангіографію проводили на апараті «Integris Allura» з звикористанням феморального або радіального доступу.

Гіперхолестеринемію діагностували згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів з лікування дисліпідемій (2019) [23], артеріальну гіпертензію — згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів з діагностики та лікування артеріальної гіпертензії (2018) [43]. Діагноз СН встановлювали згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів з діагностики і лікування гострої та хронічної СН (2021) [24]. Цукровий діабет 2 типу діагностували відповідно до нових стандартів (2019) [8].

Ехокардіографію виконували під час стаціонарного етапу лікування за допомогою апарата Toshiba Aplio 500, модель TUS-A500 та через 1 рік спостереження. Оцінювали КДО ЛШ, кінцевий систолічний об'єм (КСО) ЛШ, ФВ ЛШ за Сімпсоном, продольний стрейн (global longitudinal strain (GLS)). Пізніше патологічне ремоделювання ЛШ визначали як збільшення КДО ЛШ > 10 % та/або КСО ЛШ > 10 % протягом 1 року після індексної події [26].

Швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) розраховували за допомогою формули СКД-ЕПІ [37]. Зразки крові для визначення рівня Тн-І забирали серійним методом (до ЧКВ і через 6 та



ХОЗЛ — хронічне обструктивне захворювання легень; ШКФ — швидкість клубочкової фільтрації.

Рис. 1. Схема прийняття рішення про залучення у дослідження

12 год). Застосовували ферментативний метод (пікові значення показників). Вміст загального холестерину, холестерину ліпопротеїдів високої та низької густини, тригліцеридів, глюкози натще визначали ферментативним методом.

Рівень sST2 у сироватці крові визначали імуноферментним методом (Presage ST2 Assay, Critical Diagnostics, США), N-кінцевий пропептид мозкового натрійуретичного гормону (NT-proBNP) — за допомогою стандартного набору реактивів (R&D Systems GmbH, Wiesbaden-Nordenstadt, Німеччина), MIF сироватки крові — імуноферментним методом (RayBio® Human MIF ELISA KIT, США). Усі біохімічні дослідження проведені в лабораторії імуно-біохімічних і молекулярно-генетичних досліджень Національного інституту терапії імені Л. Т. Малої НАМН України.

Статистичний аналіз проводили з використанням програми Statistica 8.0 (Stat Soft Inc, США). Дані наведено як середнє арифметичне $\pm$ стандартне відхилення, медіану та міжквартильний інтервал. Для оцінки міжгрупових кількісних відмінностей застосовували метод Манна — Уїтні та Вальда–Вольфовиця. Receiver operating characteristic (ROC) криву застосовували для визначення cut-off рівня показників. Використовували уніваріативний та мультиваріативний лог-регресійний аналіз для визначення чинників, які можуть бути предикторами пізнього патологічного ремоделювання ЛШ через

1 рік спостереження. Обчислювали β -коефіцієнт, відношення шансів (ВШ), 95 % довірчий інтервал (ДІ) для кожного фактора. Для всіх видів аналізу відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

Результати та обговорення

У табл. 1 наведено базові характеристики пацієнтів, яких розділили на дві підгрупи: 48 з наявністю патологічного ремоделювання ЛШ та 86 без такого.

Як видно з даних табл. 1, у групі з ремоделюванням ЛШ був статистично значущо більшим КДО ЛШ ($p = 0,0003$) та КСО ЛШ ($p = 0,0019$). Статистично значущі відмінності виявлено також за величиною ДАТ ($p = 0,027$) і САТ ($p = 0,044$).

Уніваріативний та мультиваріативний лог-регресійний аналіз виявив, що незалежними предикторами розвитку патологічного ремоделювання ЛШ були ФВ ЛШ, кількість ушкоджених судин (КУС), рівень sST2, MIF, GLS (табл. 2). Для можливого використання у практиці лікаря або науковця-кардіолога ми використали ROC-аналіз для визначення найбільш збалансованої точки відсічення для цих показників та отримали формулу (рис. 2):

$$Y = \text{EXP}(-35,97 + 0,097 \text{ ST2} + 0,003 \text{ MIF} + 0,75 \text{ ФВ ЛШ} - 4,39 \text{ КУС} + 0,79 \text{ GLS}) : (1 + \text{EXP}(-35,97 + 0,097 \text{ ST2} + 0,003 \text{ MIF} + 0,75 \text{ ФВ ЛШ} - 4,39 \text{ КУС} + 0,79 \text{ GLS})).$$

Таблиця 1. Клінічна характеристика хворих з інфарктом міокарда

Показник	Усі пацієнти (n = 134)	Ремодельовання ЛШ (n = 48)	Без ремоделювання ЛШ (n = 86)	p (χ²)
Клініко-анамнестичні дані				
Середній вік, роки	61,36 ± 10,47	60,65 ± 10,05	61,74 ± 10,79	0,567
Чоловіки	95 (70,9 %)	35 (72,9 %)	60 (69,8 %)	0,700
Жінки	39 (29,1 %)	13 (27,1 %)	26 (30,2 %)	
АГ	104 (77,6 %)	36 (75,0 %)	68 (79,1 %)	0,588
ЦД 2 типу	45 (33,6 %)	15 (31,3 %)	30 (34,9 %)	0,669
Тютюнокуріння	64 (47,8 %)	22 (45,8 %)	42 (48,8 %)	0,739
ІМТ > 30 кг/м²	33 (24,6 %)	15 (31,3 %)	18 (20,9 %)	0,574
Спадковість за ІХС	61 (45,5 %)	21 (43,8 %)	40 (46,5 %)	0,758
Локалізація інфаркту				
Передній	64 (47,8 %)	25 (52,1 %)	39 (45,3 %)	0,454
Задній	70 (52,2 %)	23 (47,9 %)	47 (54,7 %)	
Кількість ушкоджених коронарних артерій				
Одна	55 (41,0 %)	14 (29,2 %)	31 (36,0 %)	0,419
Дві	40 (29,9 %)	23 (47,9 %)	27 (31,4 %)	0,058
Три та більше	39 (29,1 %)	11 (22,9 %)	28 (32,6 %)	0,239
Ушкоджені коронарні артерії				
Стовбур лівої КА	10 (7,5 %)	4 (8,3 %)	6 (7,0 %)	0,775
Ліва передня низхідна артерія	94 (70,1 %)	34 (70,8 %)	60 (69,8 %)	0,897
Права КА	85 (63,4 %)	29 (60,4 %)	56 (65,1 %)	0,588
Огинаюча гілка лівої КА	47 (35,1 %)	14 (29,2 %)	33 (38,4 %)	0,284
Медикаментозна терапія				
Ацетилсаліцилова кислота	134 (100,0 %)	48 (100,0 %)	86 (100,0 %)	1,0
Тікагрелор	88 (65,7 %)	38 (82,6 %)	62 (72,1 %)	0,367
Клопідогрель	43 (32,1 %)	10 (20,8 %)	23 (26,7 %)	0,446
Статини	134 (100,0 %)	48 (100,0 %)	86 (100,0 %)	1,0
β-Адреноблокатори	122 (91,0 %)	43 (89,6 %)	79 (91,9 %)	0,450
іАПФ/БРА	127 (94,8 %)	46 (95,8 %)	81 (94,2 %)	0,512
Антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів	7 (5,2 %)	4 (8,3 %)	3 (3,5 %)	0,267
Біохімічні показники				
Тн-І піковий, нг/мл	9,06 ± 4,27	9,29 ± 4,27	8,85 ± 4,31	0,754
MIF, пг/мл	2501,00 [1409,0—3896,5]	2470,00 [1437,5—3709,5]	2501,0 [1386,0—3997,0]	0,562
ST2, нг/мл	30,95 [19,85—55,59]	30,21 [19,55—46,05]	31,21 [20,15—55,59]	0,836
С-РБ, мг/л	18,90 ± 9,53	19,17 ± 8,91	18,88 ± 9,95	0,824
Креатинін, мкмоль/л	104,01 ± 29,46	99,35 ± 24,35	106,76 ± 31,96	0,166
ШКФ (СКД-ЕПІ), мл/(хв · 1,73 м²)	66,22 ± 20,23	69,79 ± 20,69	64,03 ± 19,89	0,119
Глюкоза в крові, ммоль/л	9,63 ± 4,78	8,97 ± 3,81	10,07 ± 5,23	0,208
Гемоглобін, г/л	140,00 ± 16,54	143,10 ± 16,54	138,25 ± 16,48	0,096
Лейкоцити	10,44 ± 3,80	9,76 ± 3,50	10,78 ± 3,93	0,140
ЗХС, ммоль/л	5,06 ± 1,23	5,09 ± 1,27	5,07 ± 1,21	0,764
ХС ЛПНГ, ммоль/л	3,20 ± 1,15	3,26 ± 1,07	3,18 ± 1,18	0,528
ХС ЛПВГ, ммоль/л	1,03 ± 0,31	1,03 ± 0,22	1,03 ± 0,36	0,242
ТГ, ммоль/л	1,77 ± 0,72	1,84 ± 0,81	1,74 ± 0,66	0,445
Показники гемодинаміки				
САТ, мм рт. ст.	133,90 ± 30,51	141,40 ± 22,49	130,53 ± 32,90	0,044
ДАТ, мм рт. ст.	80,12 ± 14,97	84,13 ± 13,41	78,33 ± 14,93	0,027
ЧСС, за 1 хв	79,22 ± 16,74	77,71 ± 13,34	80,19 ± 18,47	0,415
КДО ЛШ, мл	126,43 ± 30,48	135,97 ± 16,48	121,47 ± 24,24	0,0003
КСО ЛШ, мл	61,09 ± 22,30	67,54 ± 21,76	55,46 ± 20,85	0,0019
ММЛШ, г	221,22 ± 76,77	218,40 ± 65,44	226,43 ± 85,62	0,734
іММЛШ	109,98 ± 41,31	107,49 ± 35,11	112,42 ± 46,23	0,678
ФВ ЛШ, %	49,76 ± 8,63	51,47 ± 9,23	48,41 ± 7,98	0,070
GLS	-7,57 ± 3,12	-7,10 ± 3,44	-8,21 ± 2,67	0,378
E/A	1,08 ± 0,37	1,08 ± 0,38	1,10 ± 0,37	0,856
E/e'	12,77 ± 5,10	14,04 ± 3,85	11,65 ± 6,00	0,915
ТЗСЛШ, см	1,13 ± 0,15	1,16 ± 0,15	1,11 ± 0,16	0,174

Примітка. АГ — артеріальна гіпертензія; КА — коронарна артерія; іАПФ — інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту; БРА — блокатори рецепторів ангіотензину II; ДАТ — діастолічний артеріальний тиск; ЗХС — загальний холестерин; іММЛШ — індекс маси міокарда ЛШ; ІМТ — індекс маси тіла; ММЛШ — маса міокарда ЛШ; САТ — систолічний артеріальний тиск; ТГ — тригліцериди; ТЗСЛШ — товщина задньої стінки ЛШ; ХС ЛПВГ — холестерин ліпопротеїдів високої густини; ХС ЛПНГ — холестерин ліпопротеїдів низької густини; ЦД — цукровий діабет; ЧСС — частота серцевих скорочень.

Таблиця 2. Чинники, що впливають на розвиток ремоделювання лівого шлуночка через 1 рік після інфаркту міокарда з елевацією сегмента ST

Показник	Уніваріантний регресійний аналіз ($\chi^2 = 22,9$; $p = 0,0018$)			Мультиваріантний регресійний аналіз ($\chi^2 = 21,99$; $p = 0,0005$)		
	β -коефіцієнт	ВШ (95 % ДІ)	p	β -коефіцієнт	ВШ (95 % ДІ)	p
ФВ ЛШ	0,819	2,268 (1,027—5,010)	0,043	0,748	2,113 (1,066—4,186)	0,032
ST2	0,093	1,097 (0,999—1,203)	0,051	0,097	1,102 (1,007—1,205)	0,035
Killip	-0,581	0,559 (0,017—18,929)	0,746			
MIF	0,002	1,002 (0,999—1,005)	0,063	0,003	1,003 (1,0001—1,005)	0,044
Тн-І	0,193	1,213 (0,695—2,118)	0,497	—	—	—
КУС	-4,121	0,016 (0,0001—2,312)	0,103	-4,389	0,012 (0,0002—0,977)	0,049
GLS	0,750	2,118 (0,959—4,679)	0,064	0,793	2,211 (1,019—4,795)	0,045

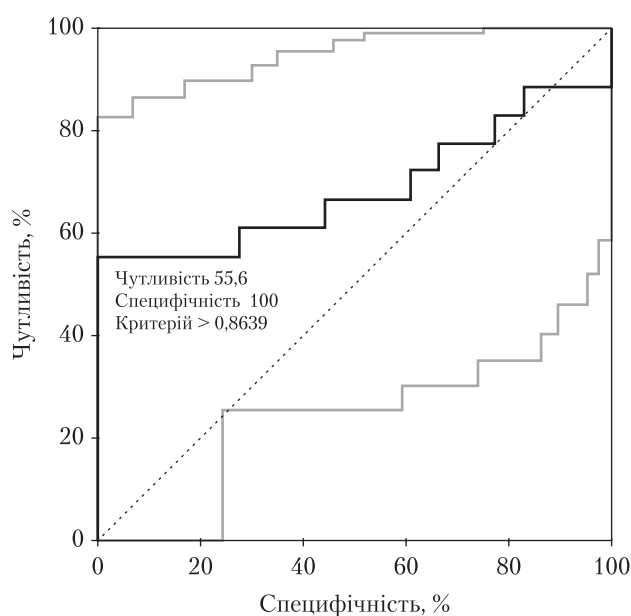
Позитивний ефект можна прогнозувати при $Y \geq 0,5$, негативний — при $Y < 0,5$.

Аналіз ROC-кривих показав, що кумулятивне значення таких показників, як MIF, ST2, GLS, КУС, ФВ ЛШ ($AUC = 0,689$; $p = 0,0489$; 95 % ДІ 0,513—0,832), дає змогу ідентифікувати пацієнтів з ризиком розвитку патологічного ремоделювання ЛШ через 1 рік після ГІМ з елевацією сегмента ST.

Таким чином, у нашому дослідженні виявлено додаткові важливі чинники, які призводять до розвитку патологічного ремоделювання ЛШ — ФВ ЛШ, MIF, кількість ушкоджених судин, sST2, GLS. За розробленою формулою прогнозувати позитивний ефект можна при $Y \geq 0,5$, негативний — при $Y < 0,5$.

Ішемізовані та некротизовані кардіоміоцити вивільнюють прозапальні цитокіни та хемокини, які залучають запальні клітини в ішемізовану

зону, що сприяє загоєнню. В отриманій формулі використано MIF — прозапальний цитокін, що бере участь у патогенезі багатьох запальних станів, спричиняє експресію прозапальних медіаторів периферичними мононуклеарними кров'яними клітинами та запальну інфільтрацію міокарда, посилює прогресування атеросклерозу та призводить до нестабільності бляшки [48], а також sST2 — представник суперсемеїства інтерлейкін-1-залежних цитокінів, що вивільняється у відповідь на тригери (механічне розтягнення, прозапальна активація, Th-2-залежні реакції), спричиняє фіброз міокарда, запалення, апоптоз і гіпертрофію [40]. MIF як чиннику несприятливого прогнозу присвячено багато праць. Зокрема F. Deng та співавт. [12] показали, що цей біомаркер статистично значущо поліпшує прогноз великих несприятливих серцево-судинних подій, крім фрамінгемських чинників ризику. H. Yu та співавт. [46] виявили, що у пацієнтів з ГІМ з елевацією сегмента ST без діабету MIF впливає на віддалений прогноз. L. D. Serafino та співавт. [36] показали, що MIF, визначений локально, статистично значущо асоціювався зі ступенем колатералізації як при гострій, так і при хронічній коронарній оклюзії. Відомо, що від ступеня колатералізації залежить розвиток патологічного ремоделювання ЛШ. J. Cui та співавт. [11] у роботі на мишах установили, що MIF можна використовувати як потенційну терапевтичну ціль при лікуванні СН та інфаркта міокарда. X. Liu та співавт. [22] продемонстрували, що рівень sST2 при надходженні до стаціонару з приводу ГІМ з елевацією сегмента ST можна використовувати для прогнозу великих кардіальних подій, особливо смертності, у пацієнтів з успішним ЧКВ. У роботі J. Yu та співавт. [47] для прогнозу несприятливих подій застосовували вміст sST2 та NT-proBNP. Виявилось, що рівень цих біомаркерів у сироватці крові на

**Рис. 2.** Чутливість та специфічність формули. ROC-крива

момент презентації дає змогу прогнозувати великі серцево-судинні події через 1 рік і асоціюється з гіршим прогнозом у пацієнтів з ГІМ з елевацією сегмента ST, яким проводили ЧКВ. В обсерваційному дослідженні А. Туміńska та співавт. [41], окрім ST2, як прогностичний чинник використовували галектин-3. Установлено, що у пацієнтів з ГІМ, що вперше виник, з елевацією сегмента ST, яких лікували первинним ЧКВ, рівень зазначених біомаркерів при госпіталізації дає змогу прогнозувати композитну кінцеву точку — серцево-судинну смерть і госпіталізацію з приводу СН протягом 1 року спостереження. J. L. Januzzi та співавт. [20] також продемонстрували прогностичну роль біомаркера ST2 щодо виникнення СН у пацієнтів з ГІМ. J. S. Rodrigues-Palomares та співавт. [34] для прогнозу патологічного ремоделювання оцінювали зміну КДО ЛШ та ФВ ЛШ, однак ці показники не перевищували значущості ФВ ЛШ, оціненої при госпіталізації за допомогою магнітно-резонансної томографії серця. S. Chimed та співавт. [10] показали, що пацієнти з підвищенням КДО ЛШ більш ніж на 20 % та зниження ФВ ЛШ до 6-го місяця після ГІМ з елевацією сегмента ST частіше помирали від усіх причин та були госпіталізовані з приводу СН, ніж інші групи з ремоделюванням ЛШ, та потребували ретельнішого спостереження. P. van der Bijl та співавт. [42] виявили, що у пацієнтів з ремоделюванням ЛШ не спостерігалось статистично значущого збільшення смертності порівняно з особами без ремоделювання незалежно від ФВ ЛШ при

надходженні до стаціонару, але серед пацієнтів з ФВ ЛШ < 50 % була більша частота звернень з приводу СН, ніж у групі без ремоделювання. M. Reindi та співавт. [32] оцінили ФВ ЛШ разом з показниками стрейну, визначеними за допомогою магнітно-резонансної томографії. Виявилось, що прогностичне значення GLS перевищувало таке ФВ ЛШ та інших маркерів тяжкості інфаркту міокарда. W. Tawfik та співавт. [39] продемонстрували, що GLS, який визначали за допомогою ехокардіографії, може бути предиктором ремоделювання та клінічних подій до 6-го місяця після ГІМ з елевацією сегмента ST. R. Abou та співавт. [1] вивчали прогностичне значення GLS у пацієнтів з ГІМ з елевацією сегмента ST та помірно зниженою ФВ ЛШ. Вони встановили, що в осіб зі зниженою або збереженою ФВ ЛШ зменшення GLS незалежно асоціювалось зі смертністю від усіх причин після корекції за клінічними та ехокардіографічними показниками. Отже, існує безліч комбінацій маркерів прогнозу, але, на нашу думку, розроблена формула дасть змогу прогнозувати патологічне ремоделювання ЛШ після ГІМ з елевацією сегмента ST.

Висновки

Фракція викиду лівого шлуночка, MIF, кількість ушкоджених судин, sST2 і GLS є предикторами патологічного ремоделювання лівого шлуночка. За розробленою формулою прогнозувати позитивний ефект можна при $Y \geq 0,5$, негативний — при $Y < 0,5$.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження — О. П., І. В., Т. С., А. К.; збір матеріалу — Т. С., А. К.; опрацювання матеріалу — О. П., Т. С.; написання тексту — О. П.; редагування — М. К.

Список літератури

1. Abou R., Goedemans L., Montero-Cabezas J. M. et al. Prognostic value of multilayer left ventricular global longitudinal strain in patients with ST-segment elevation myocardial infarction with mildly reduced left ventricular ejection fractions // *The American Journal of Cardiology*. — 2021. — Vol. 152. — P. 11—18. doi: 10.1016/j.amjcard.2021.04.033.
2. Aziz F., Malek S., Ibrahim K. S. et al. Short- and long-term mortality prediction after an acute ST-elevation myocardial infarction (STEMI) in Asians: A machine learning approach // *PLoS One*. — 2021. — Vol. 16. — Is. 8. — e0254894. doi: 10.1371/journal.pone.0254894.
3. Berezin A. E., Samura T. A. Prognostic value of biological markers in myocardial infarction patients // *Asian Cardiovasc. Thorac Ann.* — 2013. — Vol. 21. — Is. 2. — P. 142—50. doi: 10.1177/0218492312449341.
4. Bolognese L., Neskovic A. N., Parodi G. et al. Left ventricular remodeling after primary coronary angioplasty. Patterns of left ventricular dilation and long-term prognostic implications // *Circulation*. — 2002. — Vol. 106. — P. 2351—2357. doi: 10.1161/01.CIR.0000036014.90197.FA.
5. Bordejevic D. A., Părvănescu T., Petrescu L. et al. Left ventricular remodeling risk predicted by two-dimensional speckle tracking echocardiography in acute myocardial infarction patients with midrange or preserved ejection fraction in Western Romania // *Ther. Clin. Risk. Manag.* — 2021. — Vol. 17. — P. 249—258. doi: 10.2147/TCRM.S295251.
6. Brooks G. C., Lee B. K., Rao R. et al. Predicting persistent left ventricular dysfunction following myocardial infarction: The PREDICTS Study // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2016. — Vol. 67. — Is. 10. — P. 1186—1196. doi: 10.1016/j.jacc.2015.12.042.
7. Bulluck H., Go Y. Y., Crimi G. et al. Defining left ventricular remodeling following acute ST-segment elevation myocardial infarction using cardiovascular magnetic resonance // *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* — 2017. — Vol. 19. — Is. 1. — e. 26. doi: 10.1186/s12968-017-0343-9.
8. Buse J. B., Wexler D. J., Tsapas A. et al. 2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) // *Diabetes Care*. — 2020. — Vol. 43. — Is. 2. — P. 487—493.

9. Carrick D., Haig C., Rauhalaammi S. et al. Pathophysiology of LV remodeling in survivors of STEMI: inflammation, remote myocardium, and prognosis // *JACC Cardiovasc. Imaging.*— 2015.— Vol. 8.— Is. 7.— P. 779—789. doi: 10.1016/j.jcmg.2015.03.007.
10. Chimed S., van Der Bijl P., Lustosa R. et al. Left ventricular remodelling pattern and prognostic relevance in patients with STEMI treated with primary percutaneous coronary intervention // *Eur. Heart J.*— 2020.— Vol. 41.— Is. 2.— ehaa946.0910. doi: 10.1093/ehjci/ehaa946.0910.
11. Cui J., Zhang F., Wang Y. et al. Macrophage migration inhibitory factor promotes cardiac stem cell proliferation and endothelial differentiation through the activation of the PI3K/Akt/mTOR and AMPK pathways // *Int. J. Mol. Med.*— 2016.— Vol. 37.— Is. 5.— P. 1299—309. doi: 10.3892/ijmm.2016.2542.
12. Deng F., Zhao Q., Deng Y. et al. Prognostic significance and dynamic change of plasma macrophage migration inhibitory factor in patients with acute ST-elevation myocardial infarction // *Medicine (Baltimore).*— 2018.— Vol. 97.— Is. 43.— e12991.
13. Gong Y., Lu Y., Huo J.C. et al. Cardiac strains for prediction of adverse events and ventricular remodeling // *Research Square.*— 2020. doi: 10.21203/rs.3.rs-41701/v1.
14. Guerra F., Malagoli A., Contadini D. et al. Global longitudinal strain as a predictor of first and subsequent arrhythmic events in remotely monitored ICD patients with structural heart disease // *JACC Cardiovasc. Imaging.*— 2020.— Vol. 1, Is. 1.— P. 1—9. doi: 10.1016/j.jcmg.2018.12.020.
15. Holzkecht M., Reindl M., Tiller C. et al. Global longitudinal strain improves risk assessment after ST-segment elevation myocardial infarction: a comparative prognostic evaluation of left ventricular functional parameters // *Clin. Res. Cardiol.*— 2021.— Vol. 110, N 10.— P. 1599—1611. doi: 10.1007/s00392-021-01855-6.
16. Hosseiny A.D., Moloi S., Chandrasekhar J., Farshid A. Mortality pattern and cause of death in a long-term follow-up of patients with STEMI treated with primary PCI // *Open Heart.*— 2016.— Vol. 3, Is. 1.— e000405. doi: 10.1136/openhrt-2016-000405.
17. Ibanez B., James S., Agewall S. et al. ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur. Heart J.*— 2018.— Vol. 39, Is. 2.— P. 119—177. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393.
18. Iwahashi N., Horii M., Kirigaya J. et al. Clinical usefulness of the serial examination of three-dimensional global longitudinal strain after the onset of ST-elevation acute myocardial infarction // *Circ J.*— 2021. doi: 10.1253/circj.CJ-21-0815.
19. Jain V., Gupta K., Bhatia K. et al. Management of STEMI during the COVID-19 pandemic: Lessons learned in 2020 to prepare for 2021 // *Trends in cardiovascular medicine.*— 2021.— Vol. 31.— Is. 3.— P. 135—140. doi: 10.1016/j.tcm.2020.12.003.
20. Januzzi J.L. ST2 as a cardiovascular risk biomarker: from the bench to the bedside // *J. Cardiovasc. Transl. Res.*— 2013.— Vol. 6, Is. 4.— P. 493—500. doi: 10.1007/s12265-013-9459-y.
21. Lee S.H., Lee S.R., Rhee K.S., Chae J.K., Kim W.H. Usefulness of myocardial longitudinal strain in prediction of heart failure in patients with successfully reperfused anterior wall ST-segment elevation myocardial infarction // *Korean Circ J.*— 2019.— Vol. 49, N 10.— P. 960—972. doi: 10.4070/kcj.2018.0421.
22. Liu X., Hu Y., Huang W. et al. Soluble ST2 for prediction of clinical outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction receiving primary PCI // *Int. Heart J.*— 2019.— Vol. 60, Is. 1.— P. 19—26. doi: 10.1536/ihj.18-020.
23. Mach F., Baigent C., Catapan A.L. et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk // *Eur. Heart J.*— 2020.— Vol. 41, Is. 1.— P. 111—188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.
24. McDonagh T.A., Metra M., Adamo M. et al.; ESC Scientific Document Group. Corrigendum to: 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC // *Eur. Heart J.*— 2021.— Vol. 42, Is. 48.— P. 4901.
25. Mehta R.H., Harjai K.J., Cox D. et al. Clinical and angiographic correlates and outcomes of suboptimal coronary flow in patients with acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 2003.— Vol. 42, Is. 10.— P. 1739—1746. doi: 10.1016/j.jacc.2003.07.012.
26. Nagueh S.F., Smiseth O.A., Appleton C.P. et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging // *J. Am. Soc. Echocardiogr.*— 2016.— Vol. 29, Is. 4.— P. 277—314. doi: 10.1016/j.echo.2016.01.011.
27. Oon Y.Y., Koh K.T., Ho K.H. et al. Global longitudinal strain predicts adverse left ventricular remodeling after ST-segment elevation myocardial infarction // *International Journal of Cardiology.*— 2019.— Vol. 297.— P. 1. doi: 10.1016/j.ijcard.2019.11.006.
28. Park J.J., Park J.B., Park J.H. et al. Global longitudinal strain to predict mortality in patients with acute heart failure // *JACC.*— 2018.— Vol. 71, Is. 18.— P. 1947—1957. doi: 10.1016/j.jacc.2018.02.064.
29. Petyunina O.V., Kopytsya M.P., Berezin A.E. Macrophage inhibitory factor predicted late cardiac remodeling in acute myocardial infarction patients underwent successful percutaneous coronary intervention // *La Prensa Medica Argentina.*— 2019.— Vol. 105, Is. 5.— P. 160—169. doi: 10.47275/0032-745X-160.
30. Petyunina O.V., Kopytsya M.P., Berezin A.E. The utility of new biomarker-based predictive model for clinical outcomes among ST-elevation myocardial infarction patients // *The Open Biomarkers Journal.*— 2020. *Medicine.* doi: 10.2174/1875318302010010023.
31. Reind M., Reinstadler S.J., Tiller C. et al. Prognosis-based definition of left ventricular remodeling after ST-elevation myocardial infarction // *Eur. Radiol.*— 2019.— Vol. 29, Is. 5.— P. 2330—2339. doi: 10.1007/s00330-018-5875-3.
32. Reindl M., Tiller C., Holzkecht M. et al. Prognostic implications of global longitudinal strain by feature-tracking cardiac magnetic resonance in ST-elevation myocardial infarction // *Circ Cardiovasc. Imaging.*— 2019.— Vol. 12, Is. 11.— e009404. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.119.009404.
33. Reinstadler S.J., Reindl M., Tiller C. et al. Global longitudinal strain by feature tracking predicts adverse remodeling in ST-elevation myocardial infarction // *Eur. Heart J.*— 2019.— Vol. 40, Is. 1. doi: 10.1093/eurheartj/ehz746.0007.
34. Rodriguez-Palomares J.F., Gavara J., Ferreira-González I. et al. Prognostic value of initial left ventricular remodeling in patients with reperfused STEMI // *JACC Cardiovasc. Imaging.*— 2019.— Vol. 12, Is. 12.— P. 2445—2456. doi: 10.1016/j.jcmg.2019.02.025.
35. Sabry A.-S., El-Rabat K., Attia A., El-Fatah H.A. Left ventricular remodeling in patients with primary percutaneous coronary intervention for anterior myocardial infarction // *Benha medical journal.*— 2020.— A. 22.— Vol. 37, Is. 3.— P. 731—738. doi: 10.21608/bmfj.2020.112400.
36. Serafino L.D., Bartunek J., Heyndrickx G. et al. Macrophage migration inhibitory factor (MIF) is associated with degree of collateralization in patients with totally occluded coronary arteries // *Int. J. Cardiol.*— 2018.— Vol. 262.— P. 14—19. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.03.094.
37. Sever M.S., Jager K.J., Vanholder R. et al. A roadmap for optimizing chronic kidney disease patient care and patient-oriented research in the Eastern European nephrology community // *Clin. Kidney J.*— 2021.— Vol. 14, Is. 1.— P. 23—35. doi: 10.1093/ckj/sfaa218.
38. Tarantini G., D'Amico G., Brenner S.J. et al. Survival after varying revascularization strategies in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and multivessel coronary artery disease: a pairwise and network meta-analysis // *JACC Cardiovasc. Interv.*— 2016.— Vol. 9, Is. 17.— P. 1765—76. doi: 10.1016/j.jcin.2016.06.012.
39. Tawfik W., El-Sherif A., Bendary A., Mahros M., Salem M. Impact of global longitudinal strain on left ventricular remodeling and clinical outcome in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) // *Echocardiography.*— 2020.— Vol. 37, N 4.— P. 570—577. doi: 10.1111/echo.14648.
40. Timothy S.D., Hartopo A.B., Anggraeni V.Y., Makrufardi F. Association of soluble ST2 and infarct location within 12—24 h in STEMI: A cross-sectional study // *Ann. Med. Surg. (Lond).*— 2021.— Vol. 70.— e102844. doi: 10.1016/j.amsu.2021.102844.
41. Tymiańska A., Kapłon-Cieślicka A., Ozierański K. et al. Association of galectin-3 and soluble ST2 with in-hospital and 1-year outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention // *Pol. Arch. Intern. Med.*— 2019.— Vol. 129, Is. 11.— P. 770—780. doi: 10.20452/pamw.15030.
42. Van der Bijl P., Abou R., Goedemans L. et al. Left ventricular post-infarct remodeling: implications for systolic function improvement and outcomes in the modern era // *JACC Heart Fail.*— 2020.— Vol. 8, Is. 2.— P. 131—140. doi: 10.1016/j.jchf.2019.08.014.

43. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension // *Eur. Heart J.* — 2018. — Vol. 39, Is. 33. — P. 3021—3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339.
44. World Medical Association Declaration of Helsinki Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects // *JAMA.* — 2013. — Vol. 310, Is. 20. — P. 2191—2194. doi: 10.1001/jama.2013.281053.
45. Yanishi K., Nakamura T., Nakanishi N. et al. A simple risk stratification model for ST-Elevation Myocardial Infarction (STEMI) from the combination of blood examination variables: Acute Myocardial Infarction-Kyoto Multi-Center Risk Study Group // *PLoS One.* — 2016. — Vol. 11, Is. 11. — e0166391. doi: 10.1371/journal.pone.0166391.
46. Yu H., Wang X., Deng X., Zhang Y., Gao W. Correlation between Plasma macrophage migration inhibitory factor levels and long-term prognosis in patients with acute myocardial infarction complicated with diabetes // *Mediators, Inflamm.* — 2019. — e. 8276180. doi: 10.1155/2019/8276180.
47. Yu J., Oh P.C., Kim M. et al. Improved early risk stratification of patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention using a combination of serum soluble ST2 and NT-proBNP // *PLoS One.* — 2017. — Vol. 12, Is. 8. — e0182829. doi: 10.1371/journal.pone.0182829.
48. Zhao Q., Men Li, Li Xiao-Mei. et al. Circulating MIF levels predict clinical outcomes in patients with ST-elevation myocardial infarction after percutaneous coronary intervention // *Can J. Cardiol.* — 2019. — Vol. 35, Is. 10. — P. 1366—1376. doi: 10.1016/j.cjca.2019.04.028.

O. V. Petyunina, M. P. Kopytsya, I. R. Vyshnevskaya, T. Y. Storozhenko, A. V. Kobets

GI «L.T. Mala National Therapy Institute of NAMS of Ukraine», Kharkiv

Practical use of the markers for prediction of adverse left ventricular remodeling after acute ST segment elevation myocardial infarction

Objective — to determine the most important markers for predicting the development of prediction of adverse left ventricular (LV) remodeling in patients within 1 year after acute ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI).

Materials and methods. The study involved 134 patients with acute STEMI, 95 (70.9%) men and 39 (29.1%) women, who satisfied inclusion criteria and had no exclusion criteria. All of them were hospitalized in the emergency department of L.T. Mala National Therapy Institute of NAMS of Ukraine from January 2018 to February 2021. All patients underwent myocardial revascularization by percutaneous coronary intervention (PCI) within 2–12 hours after the event in the V.T. Zaytsev Institute of General and Emergency Surgery. TIMI–3 flow was restored in all 134 patients. Within 1–3 days after revascularization patients were transferred to the research center.

Late adverse LV remodeling was defined as elevated LV end diastolic volume (LVEDV) > 10% and/or LV end systolic volume (LVESV) > 10% within 1 year after the index event. Serum soluble tumor suppressor-2 (sST2) levels were determined by enzyme-linked immunosorbent assay (Presage ST2 Assay, Critical Diagnostics, USA), N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide (NT-proBNP) was detected by R&D Systems GmbH, Wiesbaden-Nordenstadt, Germany), macrophage inhibitory factor (MIF) in blood serum serum was determined by enzyme-linked immunosorbent assay RayBio® Human MIF ELISA KIT, USA). Statistical analysis was performed using Statistica 8.0 (Stat Soft Inc, USA).

Results. Patients were divided into two groups: group 1 included 48 patients with adverse LV remodeling and group 2 consisted of 86 patients without LV remodeling. Uni- and multivariate log-regression analysis demonstrated that LV ejection fraction (EF), MIF, number of damaged coronary vessels, sST2, longitudinal strain were independent predictors of adverse LV remodeling. Analysis of ROC curves showed that the cumulative value of markers such as MIF, ST2, longitudinal strain, number of damaged vessels, LV ejection fraction (AUC = 0.718; $p < 0.0001$, 95%, CI 0.634–0.792) allows to identify patients with high risk of the development of adverse LV remodeling in patients within 1 year after acute STEMI. The formula with these markers was found out, that can be used to predict adverse LV remodeling: the prognosis of positive effect at $Y \geq 0.5$, negative — at $Y < 0.5$.

Conclusions. The study results demonstrated that LV ejection fraction, MIF, number of damaged coronary arteries, sST2, and global longitudinal strain can be used as predictors of adverse LV remodeling.

Keywords: ST segment elevation myocardial infarction, adverse left ventricular remodeling, prognosis.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Петюніна О. В., Копиця М. П., Вишневіська І. Р., Стороженко Т. Є., Кобець А. В. Практичне застосування окремих показників для прогнозування патологічного ремоделювання лівого шлуночка після гострого інфаркту міокарда з елевачією сегмента ST // Український терапевтичний журнал. — 2022. — № 1–2. — С. 23–30. <http://doi.org/10.30978/UTJ2022-1-23>.
- Petyunina OV, Kopytsya MP, Vyshnevskaya IR, Storozhenko TY, Kobets AV. Practical use of the markers for prediction of adverse left ventricular remodeling after acute ST segment elevation myocardial infarction [in Ukrainian]. *Ukrainian Therapeutic Journal*. 2022;1–2:23-30. <http://doi.org/10.30978/UTJ2022-1-23>.

Внесок поєднаної кардіометаболічної патології у зміну темпу старіння в різних вікових групах

Мета — оцінити темп старіння у пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ) різних вікових груп та його асоціацію з характером метаболічних порушень і станом прооксидантно-антиоксидантного балансу.

Матеріали та методи. У дослідження залучено 151 пацієнта з АГ та різними варіантами метаболічних порушень (дисліпідемія, ожиріння, неалкогольна жирова хвороба печінки). Пацієнти проходили амбулаторне або стаціонарне лікування в Національному інституті терапії імені Л.Т. Малої НАМН України в період з 2019 до 2021 р. Середній вік пацієнтів — $(51,4 \pm 12,1)$ року. Серед них переважали жінки (62,3%). Пацієнтів розподілили на групи залежно від віку: група 1 ($n = 22$) < 40 років, група 2 ($n = 46$) — 40–49 років, група 3 ($n = 49$) — 50–59 років, група 4 ($n = 21$) — 60–69 років, група 5 ($n = 13$) — 70–79 років. Прооксидантно-антиоксидантний баланс розраховували як співвідношення вмісту загальних гідропероксидів та загальної антиоксидантної активності. Оцінку біологічного віку (БВ) проводили за методами В.П. Войтенка та співавт. (БВ1) і О.Г. Горелкіна та Б.Б. Пінхасова (БВ2). Темп старіння вважали прискореним, якщо Δ віку між біологічним і календарним віком (Δ БВ1, Δ БВ2 відповідно) перевищувала 0.

Результати. Дисліпідемію та інсулінорезистентність (ІР) зареєстрували у більшості пацієнтів усіх вікових груп. Ожиріння було найменш поширеним серед пацієнтів віком < 40 та 70–79 років. Частота неалкогольної жирової хвороби печінки поступово збільшувалася з віком і була найбільшою у пацієнтів віком 70–79 років. У хворих віком 40–59 років порівняно з особами молодше 40 років була більшою частота поєднаної кардіометаболічної патології. Порівняно з пацієнтами молодше 40 років статистично значущо гірші показники загального холестерину, інсуліну та індексу ІР спостерігали у хворих віком 40–59 років, холестерину ліпопротеїнів низької густини, глюкози та швидкості клубочкової фільтрації — у пацієнтів віком 50–59 років. В осіб молодше 40 років порівняно з пацієнтами віком 40–69 років були статистично значущо кращими показники окисно-відновного балансу. Темп старіння у більшості пацієнтів молодше 50 років був прискорений. В осіб молодше 60 років більше асоціацій біохімічних показників виявлено з БВ, аніж з календарним віком. Δ БВ2 була пов'язана з найбільшою кількістю маркерів порушень обміну ліпідів, вуглеводів, ниркової та печінкової функції.

Висновки. У пацієнтів віком 40–59 років з АГ відбувається збільшення кількості кардіометаболічних станів, що супроводжується статистично значущим підвищенням вмісту загального холестерину, холестерину ліпопротеїнів низької густини, глюкози, інсуліну, індексу ІР та швидкості клубочкової фільтрації. Більшість пацієнтів молодше 50 років мають прискорений темп старіння на відміну від осіб старше 50 років, імовірно, за рахунок порушення прооксидантно-антиоксидантного балансу. Пацієнтам молодше 60 років бажано проводити оцінку БВ для раннього виявлення вік-асоційованих біохімічних змін при метаболічній патології на тлі АГ.

Ключові слова:

артеріальна гіпертензія, кардіометаболічна патологія, темп старіння, прооксидантно-антиоксидантний стан.



**О. В. Колеснікова,
А. О. Радченко,
О. Є. Запровальна,
Т. А. Лавренко**

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

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

**Колеснікова
Олена Вадимівна**

д. мед. н., проф., заступник
директора з наукової роботи

E-mail: kolesnikova1973@gmail.com

Стаття надійшла до редакції
15 лютого 2022 р.

© Український терапевтичний журнал, 2022

З розвитком медицини поліпшуються діагностичні методи та якість лікувально-профілактичних заходів, як результат, — спостерігається неухильне підвищення частоти виявлення у пацієнтів різного віку поєднаної патології, яка значною мірою впливає на перебіг темпу

старіння. До найпоширеніших нині хронічних неінфекційних захворювань (НІЗ) належить артеріальна гіпертензія (АГ). Спільні чинники ризику та патогенетичні механізми зумовлюють високу частоту у пацієнтів з АГ таких метаболічних захворювань, як ожиріння, дисліпідемії та неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) [14, 15]. Усі зазначені стани часто розвиваються на тлі інсулінорезистентності (ІР). З віком її негативний вплив на формування та прогресування порушень функції нирок і печінки зростає [5, 10, 11]. Крім того, відбуваються вікові зміни в прооксидантно-оксидантному балансі, що підвищує ризик розвитку метаболічних порушень. Тому актуальними є дослідження пацієнтів з поєднаною кардіометаболічною патологією для виявлення ранніх маркерів таких змін з віком.

Календарний вік (КВ) часто не відображає всіх наявних функціонально-органічних змін у пацієнтів з хронічними НІЗ. Окрім того, неможливо оцінити якість та ефективність лікувально-профілактичних заходів, ґрунтуючись лише на КВ. Тому дедалі частіше використовують темп старіння як маркер кардіометаболічних порушень [9, 12]. Сучасні методи оцінки біологічного віку (БВ) та швидкості старіння ґрунтуються на генетичному аналізі, клініко-біохімічних показниках, даних об'єктивного обстеження тощо [8]. Генетичні методи оцінки на основі метилювання генів є найефективнішими, але через високу вартість та використання спеціального обладнання їх не можна застосовувати для рутинної амбулаторної практики. Водночас методи на основі визначення функціональних показників і антропометричних даних є доступними та простими у використанні, але потребують оцінки ефективності у пацієнтів залежно від віку і наявних захворювань.

Мета дослідження — оцінити темп старіння у пацієнтів з артеріальною гіпертензією різних вікових груп та його асоціацію з характером метаболічних порушень і станом прооксидантно-антиоксидантного балансу.

Матеріали та методи

У дослідженні взяв участь 151 пацієнт з АГ та різними варіантами метаболічних порушень (поєднання з дисліпідемією, ожирінням, НАЖХП). Пацієнти проходили амбулаторне або стаціонарне лікування в Національному інституті терапії імені Л.Т. Малої НАМН України в період з 2019 до 2021 р. Середній вік пацієнтів — $(51,4 \pm 12,1)$ року. Серед них переважали жінки (62,3%).

Пацієнтів розподілили на групи залежно від віку: група 1 ($n = 22$) < 40 років, група 2 ($n = 46$) — 40–49 років, група 3 ($n = 49$) — 50–59 років,

група 4 ($n = 21$) — 60–69 років, група 5 ($n = 13$) — 70–79 років.

У всіх пацієнтів визначено антропометричні показники. Аналіз ліпідного профілю (загальний холестерин (ЗХС), тригліцериди (ТГ), холестерин ліпопротеїнів дуже низької густини (ХС ЛПДНГ), холестерин ліпопротеїнів високої густини (ХС ЛПВГ), коефіцієнт атерогенності (КА), холестерин ліпопротеїнів низької густини (ХС ЛПНГ)), вуглеводного профілю (глюкоза, глікозильований гемоглобін (HbA1c)), печінкових проб (аспартатамінотрансфераза (АСТ), аланінамінотрансфераза (АЛТ), лужна фосфатаза (ЛФ)), ниркових проб (сечова кислота (СК), креатинін, загальний протеїн (ЗП), альбумін) проводили в усіх пацієнтів за загальноприйнятою методикою. Вміст у сироватці крові інсуліну визначали імуноферментним методом з використанням набору реактивів «Insulin ELISA» (DRG Instruments GmbH, Німеччина). Розраховували індекс маси тіла (ІМТ), швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ), індекс ІР (НОМА-ІР).

Прооксидантно-антиоксидантний баланс сироватки крові розраховували як співвідношення вмісту загальних гідропероксидів (ЗГП) та загальної антиоксидантної активності (ЗАА) [6].

Оцінку БВ проводили за методами В.П. Войтенка та співавт. (БВ1) та О.Г. Горелкіна і Б.Б. Пінхасова (БВ2) [1, 4]. Темп старіння вважався прискореним, якщо Δ віку між БВ та КВ (Δ БВ1, Δ БВ2 відповідно) перевищувала 0.

Для статистичного аналізу отриманих результатів використовували пакет програм обробки даних IBM SPSS Statistics 19. Дані наведено у вигляді медіани та міжквартильного інтервалу між 25-м і 75-м процентилями (Me [Q1; Q3]). Для оцінки міжгрупових кількісних відмінностей застосовували U-критерій Манна—Уїтні. Для виявлення кореляції між параметрами проведено кореляційний аналіз за Спірменом. Для оцінки асоціацій між темпом старіння та досліджуваними показниками розраховували відношення шансів (ВШ), 95% довірчий інтервал (ДІ) та критерій χ^2 . Для всіх видів аналізу відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

Результати та обговорення

Дані про поширеність метаболічних порушень серед досліджуваних пацієнтів з АГ різних вікових груп наведено на рис. 1. Дисліпідемія спостерігалася у більшості пацієнтів у всіх вікових групах. Ожиріння було найменш поширеним серед пацієнтів віком < 40 років, що свідчить про необхідність вчасного впровадження та підтримання здорового способу життя саме у цієї категорії пацієнтів для ефективної профілактики виникнення

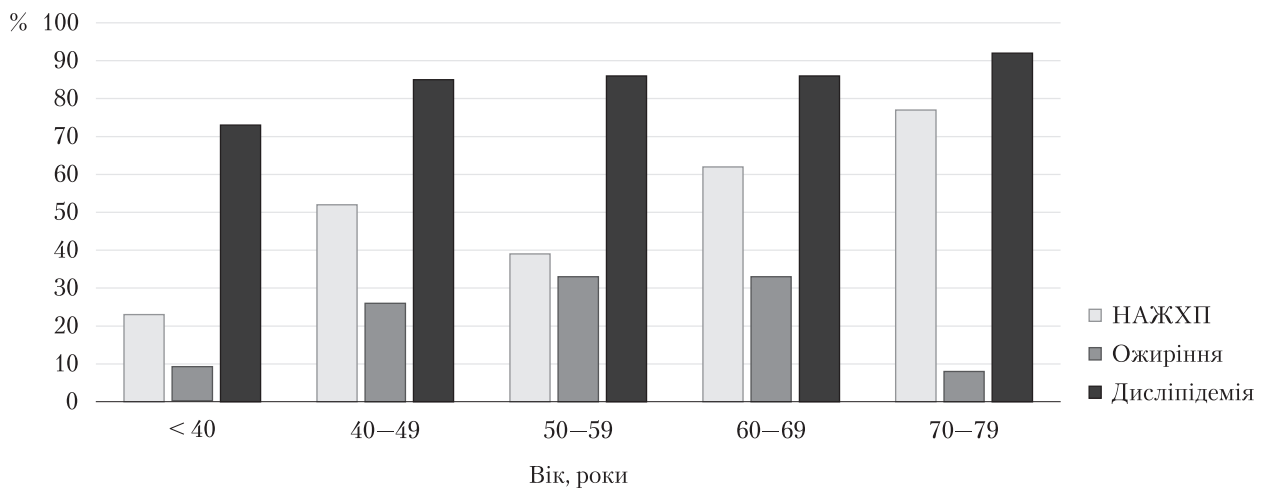


Рис. 1. Поширеність артеріальної гіпертензії та метаболічних захворювань серед пацієнтів різних вікових груп

метаболічних порушень у майбутньому. У пацієнтів віком 70–79 років спостерігали зниження частоти ожиріння, що, ймовірно, спричинене переважно віковими змінами шлунково-кишкового тракту, а саме порушенням рухової функції та процесів всмоктування [2]. Частота НАЖХП поступово підвищувалася з віком, що, з одного боку, може бути наслідком погіршення метаболічного профілю з віком, а з іншого — зумовлене призначенням лікарських засобів з метою корекції асоційованих з віком хронічних НІЗ [3].

Інсулінорезистентність зареєстрували у 59 % пацієнтів віком < 40 років, 67 % — віком 40–49 років, 76 % — віком 50–59 років, 57 % — віком 60–69 років, 46 % — віком 70–79 років.

Проаналізовано поширеність різних типів ліпідних порушень серед пацієнтів з дисліпідемією (рис. 2). Найчастішими порушеннями в усіх вікових категоріях була гіперхолестеринемія та

підвищений рівень ХС ЛПНГ. З огляду на те, що збільшення вмісту ХС ЛПНГ є одним з ключових чинників розвитку серцево-судинних захворювань атеросклеротичного генезу, пацієнти всіх вікових груп потребували корекції лікувально-профілактичних заходів для зменшення кардіо-васкулярного ризику.

Аналіз наявності у хворих з АГ поєднаного перебігу з НАЖХП, ожирінням, дисліпідемією, ІР та їх комбінацій виявив, що зі збільшенням віку, особливо у хворих віком 40–59 років порівняно з пацієнтами молодше 40 років, спостерігалось збільшення частки поєднаної патології (рис. 3). Серед пацієнтів, які мали всі досліджувані метаболічні патології (НАЖХП, ожиріння, дисліпідемію, інсулінорезистентність) і АГ, не було хворих молодше 40 років та 70–79 років. Можна припустити, що поєднання такої кількості патологій у пацієнтів молодше 70 років є причиною

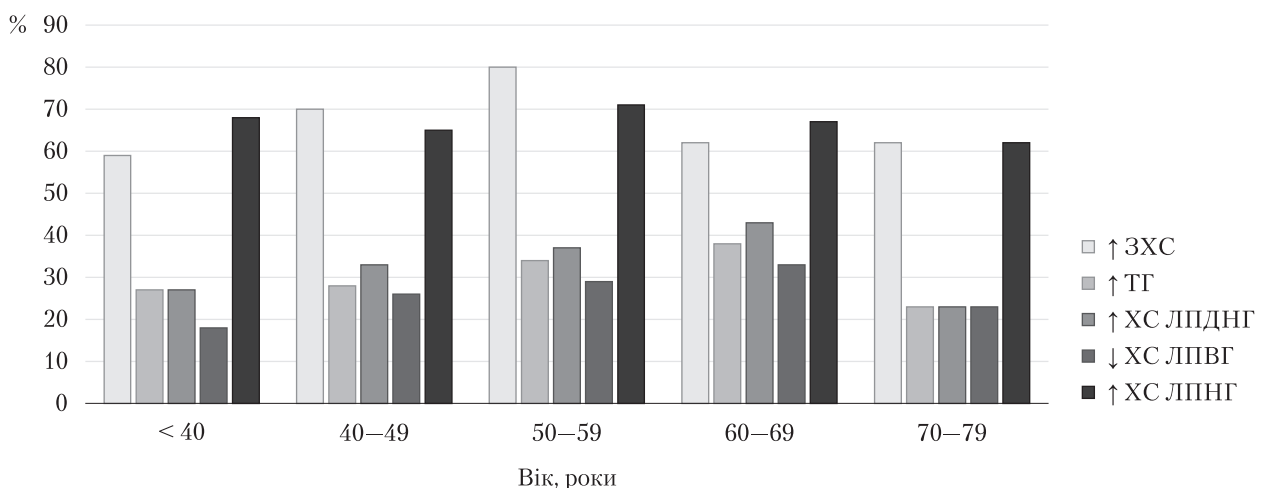


Рис. 2. Поширеність порушень ліпідного профілю серед пацієнтів різних вікових груп

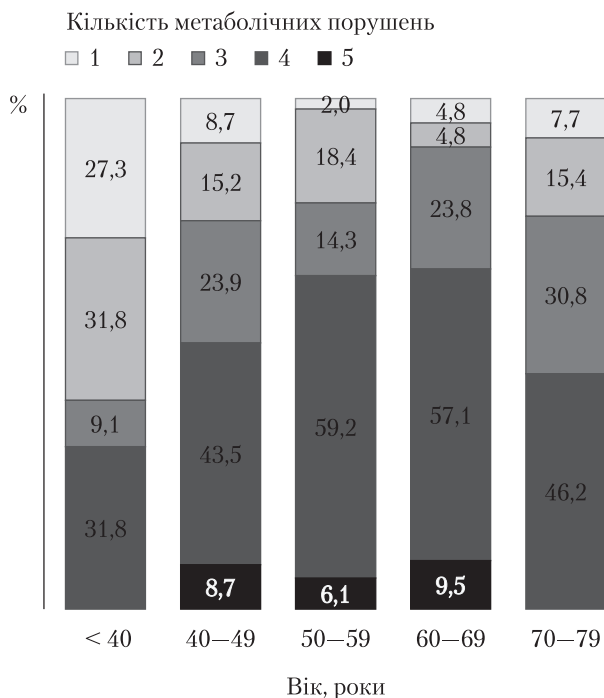


Рис. 3. Поширеність поєднаного перебігу артеріальної гіпертензії та метаболічних порушень (неалкогольна жирова хвороба печінки, ожиріння, дисліпідемії, інсулінорезистентності) серед пацієнтів різних вікових груп

зменшення тривалості життя, що пояснює невелику кількість пацієнтів з такою коморбіною патологією віком ≥ 70 років. Пацієнти молодше 40 років ще не мають такої кількості наявних захворювань, що свідчить про необхідність своєчасного вжиття лікувально-профілактичних заходів саме в цьому віці для запобігання виникненню кардіометаболічних патологій у подальшому.

Вартий уваги той факт, що в обстежених хворих з АГ була висока частота дисліпідемії та $> 60\%$ пацієнтів мали ознаки ІР. Оцінка поширення НАЖХП і ожиріння серед пацієнтів з АГ, дисліпідемією та ІР не виявила підвищення їх частоти, що, ймовірно, свідчить про несуттєвий внесок цих захворювань у розвиток ожиріння та НАЖХП або може бути зумовлене невеликою кількістю таких пацієнтів у групі (рис. 4). Окрім того, не встановлено суттєвих відмінностей за поширенням цих захворювань залежно від варіанта поєднаної патології, що може свідчити про схожий зв'язок між НАЖХП та ожирінням, з одного боку, і дисліпідемією та ІР — з іншого. Тому пацієнти з дисліпідемією або ІР на тлі наявної АГ потребують проведення лікувально-профілактичних заходів для профілактики і корекції НАЖХП та ожиріння.

Оцінка вікових відмінностей за рутинними біохімічними показниками крові (табл. 1) виявила погіршення параметрів вуглеводного та ліпідного профілю з віком. Порівняно з пацієнтами молодше 40 років статистично значущо гірші показники ЗХС, інсуліну та індексу ІР зареєстровано у хворих віком 40—59 років, тоді як рівні ХС ЛПНГ і глюкози поступово збільшувалися та досягли значущо вищих значень у пацієнтів віком 50—59 років. У осіб віком 50—59 років порівняно з пацієнтами молодше 40 років статистично значущо гіршою була фільтраційна функція нирок, що є додатковим чинником кардіоваскулярного ризику. Можна припустити, що підвищення рівня ЗХС, ХС ЛПНГ, індексу ІР та зниження ШКФ у пацієнтів молодше 60 років є простими та ефективними індикаторами прискореного темпу старіння. У пацієнтів наймолодшої групи (< 40 років) порівняно з пацієнтами віком 40—69 років (особливо 50—59 років) були статистично значущо кращі показники окисно-відновного

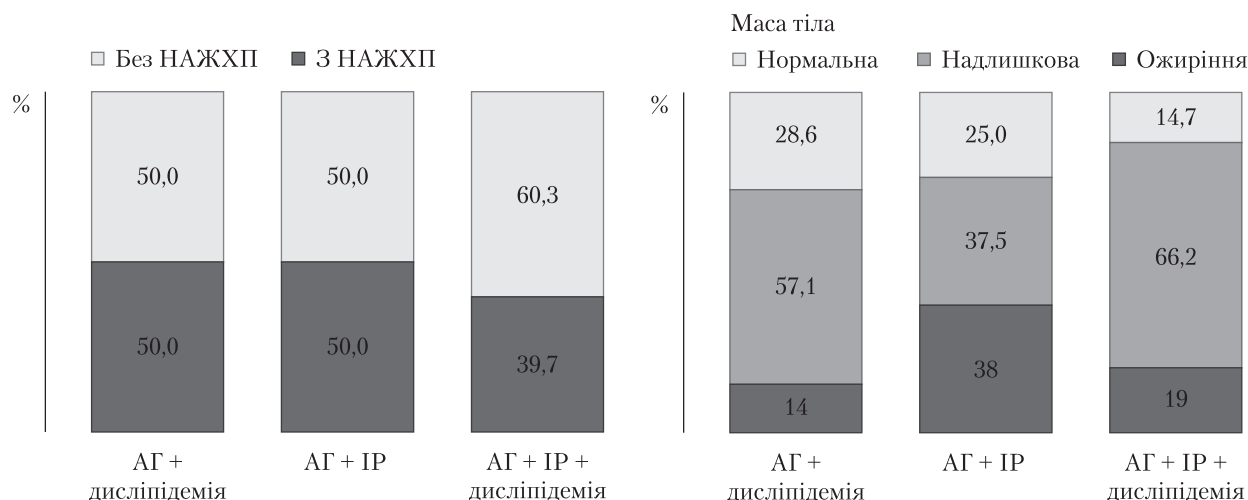


Рис. 4. Поширеність неалкогольної жирової хвороби печінки та ожиріння серед пацієнтів з поєднаною патологією

Таблиця 1. Показники кардіометаболічного профілю та прооксидантно-антиоксидантного балансу

Показник	< 40 років (n = 22)	40—49 років (n = 46)	50—59 років (n = 49)	60—69 років (n = 21)	70—79 років (n = 26)
Показники ліпідного профілю					
ЗХС, ммоль/л	5,32 [4,58; 5,83]	5,64 [5,10; 6,87]*	5,97 [5,29; 6,86]**	5,74 [4,44; 6,36]	6,13 [4,35; 6,87]
ТГ, ммоль/л	1,18 [0,91; 1,88]	1,43 [0,89; 1,80]	1,34 [0,95; 2,06]	1,48 [1,14; 2,25]	1,24 [1,09; 1,79]
ХС ЛПДНГ, ммоль/л	0,53 [0,41; 0,85]	0,64 [0,40; 0,85]	0,62 [0,43; 1,04]	0,67 [0,52; 1,01]	0,60 [0,48; 0,85]
ХС ЛПВГ, ммоль/л	1,25 [1,04; 1,48]	1,27 [1,13; 1,51]	1,34 [1,16; 1,49]	1,34 [1,09; 1,49]	1,25 [0,99; 1,35] ^{§§}
КА	3,26 [2,44; 3,82]	3,15 [2,19; 4,57]	3,26 [2,38; 4,50]	3,12 [2,43; 4,13]	3,79 [3,07; 4,42]
ХС ЛПНГ, ммоль/л	3,55 [2,32; 3,89]	3,65 [2,94; 4,43]	3,89 [2,87; 4,72]*	3,87 [2,82; 4,21]	3,99 [2,98; 4,73]
Показники вуглеводного профілю					
Глюкоза, ммоль/л	5,25 [4,92; 5,38]	5,27 [5,00; 5,70]	5,70 [5,28; 6,15] ^{****}	5,43 [5,28; 5,69]	5,37 [6,13; 7,57] ^{****§}
Інсулін	16,46 [10,83; 22,62]	22,05 [15,74; 33,46]*	19,92 [13,23; 31,96]*	20,61 [12,63; 32,73]	24,67 [16,56; 34,01]
НОМА-IR	4,05 [2,68; 5,13]	5,5 [3,5; 8,3]**	4,6 [3,4; 9,5]**	4,6 [3,1; 9,2]	6,3 [5,4; 7,6]
HbA1c, %	5,69 [5,52; 5,94]	5,78 [5,42; 5,93]	5,59 [5,18; 6,09]	5,70 [4,85; 5,84]	6,13 [5,37; 7,57]
Показники печінкових та ниркових проб					
АСТ, ОД/л	23 [19; 32]	25 [22; 34]	27 [24; 34]	26 [23; 35]	23 [19; 30]
АЛТ, ОД/л	24 [19; 68]	26 [18; 43]	33 [19; 44]	26 [21; 29] ^{§§§}	20 [13; 33] ^{****§§}
ЛФ, нмоль/(с · л)	1370 [1207; 1833]	1430 [1233; 1667]	1452 [1240; 1770]	1518 [1192; 1594]	1560 [1155; 1765]
СК, мкмоль/л	319 [264; 367]	213 [260; 299]**	281 [213; 328]*	297 [242; 331] [§]	319 [273; 362] ^{§§§}
Креатинін, мкмоль/л	93 [74; 106]	79 [72; 92]	80 [72; 89]*	84 [75; 100]	84 [77; 108]
ШКФ, мл/(хв · 1,73 м ²)	108 [85; 120]	97 [79; 116]	86 [75; 110]*	75 [63; 87] ^{***}	65 [60; 88]
ЗП, г/л	74 [71; 77]	73 [69; 76]	72 [69; 76]	75 [70; 79]	69 [62; 73] ^{**}
Альбумін, г/л	45,3 [42,5; 48,5]	44,6 [41,9; 48,3]	44,2 [41,2; 48,2]	48,4 [42,7; 51,3]	47,4 [42,5; 52,8]
Маркери прооксидантно-антиоксидантного стану					
ЗАА, мкмоль	623,40 [529,41; 726,98]	550,00 [443,66; 614,96]	470,95 [372,47; 598,76]*	422,64 [278,64; 611,89]	402,36 [258,64; 637,76]
ЗГП, мкмоль/л	93,15 [72,92; 173,58]	123,26 [96,06; 151,04]*	141,89 [106,38; 173,19]**	121,54 [93,90; 190,68]*	117,30 [70,61; 190,72]

Примітка. Статистично значуща різниця щодо групи пацієнтів віком < 40 років: * p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001.

Статистично значуща різниця щодо групи пацієнтів віком 40—49 років: * p < 0,05; ** p < 0,01.

Статистично значуща різниця щодо групи пацієнтів віком 50—59 років: § p < 0,05; §§ p < 0,01.

Статистично значуща різниця щодо групи пацієнтів віком 60—69 років: § p < 0,05.

балансу, а саме вищий антиоксидантний захист та нижча прооксидантна активність. Отримані дані, ймовірно, свідчать про суттєвий внесок порушень прооксидантно-антиоксидантного стану у прискорення темпу старіння, що призводить до прогресування хронічних НІЗ та збільшення кількості коморбідних патологій у старших вікових категоріях [3]. У пацієнтів віком 60—79 років порівняно з особами віком 40—49 років зареєстровано статистично значуще збільшення рівня СК, що є додатковим чинником ризику раптової серцевої смерті та виникнення судинних подій унаслідок порушення вуглеводного обміну [13]. У пацієнтів віком 70—79 років виявлено найнижчий вміст ХС ЛПВГ і ЗП. Поширеність ожиріння у цієї категорії хворих була найменшою серед пацієнтів усіх вікових груп. Такі результати можуть бути пов'язані

з фізіологічним зменшенням всмоктування та/або недостатнім харчуванням, поширеними в осіб похилого віку. Окрім того, у цієї категорії пацієнтів зафіксовано нижчий рівень АЛТ на тлі найбільшої поширеності НАЖХП порівняно з пацієнтами молодше 60 років, що свідчить про необхідність використання додаткових маркерів для ефективної оцінки порушень функції печінки у пацієнтів похилого віку [7].

Дослідження темпу старіння у пацієнтів різних вікових груп (рис. 5) виявило, що прискорений темп за результатами оцінки за двома методами розрахунку найчастіше мав місце у пацієнтів молодше 40 років. Однак, за даними літератури, у пацієнтів молодого віку оцінка БВ та ΔБВ за методом В. П. Войтенка та співавт. часто є некоректною. У вікових групах відзначено тенденцію

до зниження частоти прискореного темпу старіння з віком. У групі 50–59 років значно меншою була частка пацієнтів з прискореним темпом старіння за методом В. П. Войтенка та співавт. порівняно з оцінкою за методом О. Г. Горелкіна та Б. Б. Пінхасова. З огляду на виявлені порушення вуглеводного та ліпідного обміну у цих пацієнтів оптимальнішим є використання методу О. Г. Горелкіна та Б. Б. Пінхасова.

Результати аналізу асоціацій у пацієнтів різних вікових груп між показниками біохімічного аналізу крові з КВ і темпом старіння наведено у табл. 2. У пацієнтів молодше 60 років більше асоціацій біохімічних показників виявлено з БВ, аніж з КВ. Тому для цих пацієнтів для моніторингу метаболічних порушень оцінка темпу старіння за допомогою наведених методів є ефективною. За нашими даними, найоптимальнішим методом оцінки БВ та швидкості старіння є метод О. Г. Горелкіна та Б. Б. Пінхасова, адже $\Delta\text{БВ}2$ пов'язана з найбільшою кількістю маркерів порушень обміну ліпідів, вуглеводів, ниркової та печінкової функції. Варте уваги, що, починаючи із 40 років з'являються та зберігаються надалі асоціації між темпом старіння і показниками ниркової функції, що зумовлює необхідність детальнішого моніторингу функції нирок у пацієнтів старше 40 років з метаболічними захворюваннями та/або АГ. Лише підвищення $\Delta\text{БВ}1$ у пацієнтів віком 50–59 років було пов'язано зі зменшенням антиоксидантного захисту, маркером якого є ЗАА.

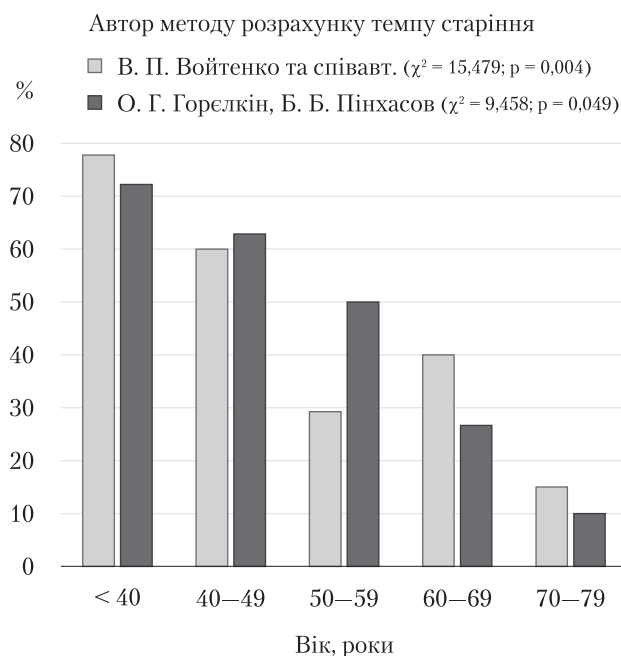


Рис. 5. Відсоток прискореного темпу старіння пацієнтів різної вікової категорії за календарним віком, розрахований за методом В. П. Войтенка та співавт. і О. Г. Горелкіна та Б. Б. Пінхасова

У пацієнтів з прискореним темпом старіння відповідно до $\Delta\text{БВ}1$ частіше спостерігали підвищений рівень ТГ (ВШ 2,32; 95 % ДІ 1,15–4,68; $p = 0,012$), ХС ЛПДНГ (ВШ 2,56; 95 % ДІ 1,29–5,10; $p = 0,003$), у пацієнтів з прискореними темпами старіння згідно з оцінкою БВ2 також частіше виявляли підвищені рівні ТГ (ВШ 3,38; 95 % ДІ 1,29–8,85; $p = 0,003$), ХС ЛПДНГ (ВШ 3,68; 95 % ДІ 1,42–9,55; $p = 0,001$).

Таблиця 2. Зв'язок клініко-біохімічних показників крові з календарним віком і темпом старіння

Показники		r	p
< 40 років			
КВ	ЗХС	0,425	0,043
КВ	ТГ	0,432	0,040
КВ	ХС ЛПДНГ	0,434	0,039
$\Delta\text{БВ}1$	Альбумін	0,463	0,046
$\Delta\text{БВ}2$	АЛТ	0,470	0,042
$\Delta\text{БВ}2$	ТГ	0,470	0,042
$\Delta\text{БВ}2$	ХС ЛПДНГ	0,493	0,045
40–49 років			
КВ	ХС ЛПНГ	0,325	0,029
КВ	СК	–0,348	0,019
$\Delta\text{БВ}1$	ТГ	0,504	0,002
$\Delta\text{БВ}1$	ХС ЛПДНГ	0,497	0,003
$\Delta\text{БВ}1$	ХС ЛПВГ	–0,431	0,011
$\Delta\text{БВ}1$	СК	0,348	0,043
$\Delta\text{БВ}1$	ШКФ	0,396	0,030
$\Delta\text{БВ}2$	АЛТ	0,457	0,007
$\Delta\text{БВ}2$	Інсулін	0,533	0,001
$\Delta\text{БВ}2$	НОМА-IR	0,534	0,001
$\Delta\text{БВ}2$	ТГ	0,585	0,000
$\Delta\text{БВ}2$	ХС ЛПДНГ	0,593	0,000
$\Delta\text{БВ}2$	СК	0,483	0,004
$\Delta\text{БВ}2$	ШКФ	0,510	0,004
50–59 років			
$\Delta\text{БВ}1$	СК	0,403	0,009
$\Delta\text{БВ}1$	ШКФ	0,558	0,001
$\Delta\text{БВ}1$	ЗАА	–0,900	0,037
$\Delta\text{БВ}2$	АЛТ	0,337	0,031
$\Delta\text{БВ}2$	Інсулін	0,320	0,044
$\Delta\text{БВ}2$	ТГ	0,314	0,045
$\Delta\text{БВ}2$	СК	0,376	0,015
$\Delta\text{БВ}2$	ШКФ	0,684	0,000
60–69 років			
$\Delta\text{КВ}$	ЗХС	–0,478	0,028
$\Delta\text{БВ}2$	Глюкоза	–0,793	0,000

Висновки

Дисліпідемія та інсулінорезистентність в усіх вікових групах трапляються переважно у пацієнтів з артеріальною гіпертензією.

У пацієнтів віком 40–59 років з артеріальною гіпертензією збільшується кількість кардіометаболічних станів, що супроводжується статистично значущим підвищенням рівня загального холестерину, холестерину ліпопротеїнів низької густини, глюкози, інсуліну, індексу інсулінорезистентності та зменшенням швидкості клубочкової фільтрації.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція, дизайн дослідження, редагування статті — О.К., О.З., збір та опрацювання матеріалу — А.Р., Т.Л., написання статті — О.К., А.Р.

Більшість пацієнтів молодше 50 років мають прискорений темп старіння на відміну від осіб старше 50 років, імовірно, через порушення прооксидантно-антиоксидантного балансу, що свідчить про необхідність профілактики передчасного старіння у цієї категорії пацієнтів.

Пацієнтам молодше 60 років бажано проводити оцінку біологічного віку для раннього виявлення вік-асоційованих біохімічних змін при метаболічній патології на тлі артеріальної гіпертензії.

Список літератури

1. Войтенко В.П., Токарь А.В., Рудая Э.С. Методика определения биологического возраста // Вопросы геронтологии. — 1989. — № 11. — С. 9—16.
2. Колеснікова О.В., Радченко А.О. Особливості проявів гастроентерологічних захворювань у людей старшого віку // Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Гастроентерологія. Гепатологія. Колопроктологія». — 2020. — № 1 (55). — С. 26—27. Доступно на: <https://health-ua.com/article/50328-osoblivost-proyavv-gastroenterologichnih-zahvoryuvan-ulyudej-starshogo-vku>
3. Колеснікова О.В., Радченко А.О. Сучасний погляд на механізми розвитку оксидативного стресу і його біомаркери при найбільш поширених неінфекційних захворюваннях // Укр. терапевт. журн. — 2020. — № 1. — С. 51—61. doi: 10.30978/UTJ2020-1-51
4. Способ определения биологического возраста человека и скорости старения: пат. 2387374 РФ: А61В5/107/ Горелкин А.Г., Пинхасов Б.Б.-№2008130456/1; заявл. 22.07.2008; опубл. 27.04.2010, Бюл. № 12. — 15 с.
5. Adeva-Andany M.M., Martínez-Rodríguez J., González-Lucán M., Fernández-Fernández C., Castro-Quintela E. Insulin resistance is a cardiovascular risk factor in humans // Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews. — 2019. — Vol. 13 (2). — P. 1449—55. doi: 10.1016/j.dsx.2019.02.023.
6. Alamdari D.H., Paletas K., Pegiou T., Sarigianni M., Befani C., Koliakos G. A novel assay for the evaluation of the prooxidant-antioxidant balance, before and after antioxidant vitamin administration in type II diabetes patients // Clin. Biochem. — 2007. — Vol. 40 (3—4). — P. 248—254. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2006.10.017.
7. Alqahtani S.A., Schattenberg J.M. NAFLD in the Elderly // Clinical interventions in aging. — 2021. — Vol. 16. — P. 1633. doi: 10.2147/CIA.S295524.
8. Guerville F., De Souto Barreto P., Ader I. et al. Revisiting the hallmarks of aging to identify markers of biological age // The Journal of prevention of Alzheimer's disease. — 2020. — Vol. 7 (1). — P. 56—64. doi: 10.14283/jpad.2019.50.
9. Hamczyk M.R., Nevado R.M., Barettino A., Fuster V., Andres V. Biological versus chronological aging: JACC focus seminar // J. Am. Coll. Cardiol. — 2020. Vol. 75 (8). — P. 919—930. Available at: <https://www.jacc.org/doi/full/10.1016/j.jacc.2019.11.062>.
10. Hill M.A., Yang Y., Zhang L., Sun Z., Jia G., Parrish A.R., Sowers J.R. Insulin resistance, cardiovascular stiffening and cardiovascular disease // Metabolism. — 2021. — Vol. 119. — 154766. doi: 10.1016/j.metabol.2021.154766.
11. Marušić M., Paić M., Knobloch M., Liberati Pršo A.M. NAFLD, insulin resistance, and diabetes mellitus type 2 // Can. J. of Gastroenterol. Hepatol. — 2021. — Vol. 2021. — P. 1—9. doi: 10.1155/2021/6613827.
12. Rollandi G.A., Chiesa A., Sacchi N. et al. Biological age versus chronological age in the prevention of age associated diseases // OBM Geriatrics. — 2019. — Vol. 3 (2). — P. 14. doi: 10.21926/obm.geriatr.1902051.
13. Sanchez-Lozada L.G., Rodriguez-Iturbe B., Kelley E.E. et al. Uric acid and hypertension: an update with recommendations // Am. J. Hypertens. — 2020. — Vol. 33 (7). — P. 583—594. doi: 10.1093/ajh/hpaa118.
14. Schutte A.E., Srinivasapura Venkateshmurthy N., Mohan S., Prabhakaran D. Hypertension in low-and middle-income countries // Circ. Res. — 2021. — Vol. 128 (7). — P. 808—826. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.318729.
15. Tanaka M., Itoh H. Hypertension as a metabolic disorder and the novel role of the gut // Current Hypertension Reports. — 2019. — Vol. 21 (8). — P. 1—10. doi: 10.1007/s11906-019-0964-5.

O. V. Kolesnikova, A. O. Radchenko, O. E. Zaprovalna, T. A. Lavrenko

GI «L. T. Mala National Therapy Institute of NAMS of Ukraine», Kharkiv

Contribution of combined cardiometabolic pathology to the changes in aging rate in different age groups

Objective — to assess the rates of aging in patients with arterial hypertension (AH) of different age groups and their association with the nature of metabolic disorders and the state of prooxidant-antioxidant balance.

Materials and methods. The study involved 151 patients with AH and various variants of metabolic disorders (dyslipidemia, obesity, nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD)). These subjects received out-patient or in-patient treatment in the L. T. Malaya Therapy National Institute NAMS of Ukraine in the period of 2019—2021 years. The mean age was 51.4 ± 12.1 years, from them 62.3% of women. All subjects were divided into groups depending on age: group 1 < 40 years (n = 22), group 2—40—49 years (n = 46), group 3—50—59 years (n = 49), group 4—60—69 years (n = 21), group 5—70—79 years

($n = 13$). Prooxidant-antioxidant balance was calculated as the ratio of total hydroperoxides (THP) to total antioxidant activity (TAA). Biological age (BA) was assessed using V. P. Voitenko method (BA1) and method of Gorelkin A. G and B. B. Pinkhasov (BA2). The aging rate was considered as accelerated if the age delta between BA and calendar age (CA) ($\Delta BA1$, $\Delta BA2$, respectively) was > 0 .

Results. Dyslipidemia and insulin resistance (IR) were observed in the vast majority of patients in each age group. Obesity was less common in patients < 40 and $70-79$ years. The incidence of NAFLD gradually increased with age, with the highest prevalence among patients aged $70-79$ years. There was a marked increase in the proportion of combined cardiometabolic pathology in patients aged $40-59$ years compared with patients < 40 years. When compared with patients under 40 years old, patients of $40-59$ years had significantly worse levels of total cholesterol (TC), insulin and IR index, and subjects aged $50-59$ years demonstrated worst indices of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), glucose and glomerular filtration rate (GFR). Significantly better redox balance was observed in the group of patients aged < 40 years compared with patients aged $40-69$ years. The rate of aging in the vast majority of patients < 50 years was accelerated. More associations of biochemical parameters were found with BA than with CA in patients < 60 years of age. $\Delta BA2$ was associated with the highest number of markers of disorders of lipid metabolism, carbohydrates, renal and hepatic function.

Conclusions. Patients aged $40-59$ years with AH have an increase in the number of cardiometabolic conditions, which is accompanied by a significant increase in the levels of TC, LDL-C, glucose, insulin, IR index and decreased GFR. Most patients under the age of 50 have an accelerated rates of aging in contrast to patients over the age of 50, probably due to imbalance of prooxidant-antioxidant balance. Patients under 60 years of age are advised to assess BA, which can be used for early detection of age-associated biochemical changes in metabolic pathology on the background of AH.

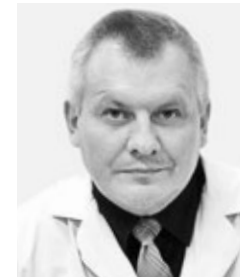
Keywords: arterial hypertension, cardiometabolic pathology, rate of aging, prooxidant-antioxidant state .

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

Колеснікова О.В., Радченко А.О., Запровадна О.Є., Лавренко Т.А. Внесок поєднаної кардіометаболічної патології у зміну темпу старіння в різних вікових групах // Український терапевтичний журнал. — 2022. — № 1—2. — С. 31—38. <http://doi.org/10.30978/UTJ2022-1-31>.

Колеснікова О.В., Радченко А.О., Запровадна О.Є., Лавренко Т.А. Practical use of the markers for prediction of adverse left ventricular remodeling after acute ST segment elevation myocardial infarction [in Ukrainian]. Ukrainian Therapeutic Journal. 2022;1—2:31-38. <http://doi.org/10.30978/UTJ2022-1-31>.

Поліморфізм гена ACE та особливості ниркових порушень у хворих на цукровий діабет 2 типу



**А. О. Несен,
П. С. Семенових,
К. О. Савічева,
В. Ю. Гальчінська**

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

Мета — визначити поширеність поліморфізму Alu I/D гена ангіотензинперетворювального ферменту (ACE) у хворих на цукровий діабет (ЦД) 2 типу з діабетичною нефропатією (ДН) та довести існування зв'язку між перебігом захворювання і генетичним профілем.

Матеріали та методи. Обстежено 73 хворих на ЦД 2 типу з ДН, які перебували на лікуванні в клініці Національного інституту терапії імені Л. Т. Малої НАМН України. Контрольну групу утворено із 19 здорових осіб. Після первинного обстеження залежно від поліморфного варіанту гена ACE хворих розподілили на три групи: I — носії D/D поліморфізму гена ACE ($n = 23$), II — носії I/D поліморфізму гена ACE ($n = 32$), III — носії I/I поліморфізму гена ACE ($n = 18$). Ампліфікацію ДНК і генотипування здійснювали методом полімеразної ланцюгової реакції у режимі реального часу з використанням набору реагентів «SNP-Експрес-Shot» («Литех», РФ) згідно з інструкцією виробника за допомогою системи детекції продуктів полімеразної ланцюгової реакції в режимі реального часу CFX96 Touch (BioRad).

Результати. Розподіл генотипів поліморфізму Alu I/D гена ACE відповідав рівновазі Харді-Вайнберга в усіх групах і суттєво не відрізнявся від такого в європейських популяціях. При порівнянні хворих з ДН, носіїв різних поліморфних варіантів I/D гена ACE, за стадіями хронічної хвороби нирок, рівнем креатиніну та швидкістю клубочкової фільтрації статистично значущої різниці не виявлено. Хворі на ЦД 2 типу, гомозиготні за алелем I/I гена ACE, мають статистично значущо нижчий вміст альбуміну в сечі (16,80 (12,61–34,20) мкг/мл) порівняно з гетерозиготами I/D (26,07 (20,91–44,27) мкг/мл, $p < 0,05$), що демонструє негативний вплив алеля D на прогресування уражень нирок у цієї категорії хворих, навіть у разі однакової швидкості клубочкової фільтрації.

Висновки. Хворі з ДН, гомозиготні за алелем I гена ACE, мають менш виражене ушкодження нирок, порівняно з гетерозиготами I/D, про що свідчить статистично значущо нижчий рівень альбумінурії. Це доводить зв'язок алеля D з прогресуванням уражень нирок при ЦД 2 типу. Визначення поліморфізму гена ACE у хворих на ЦД 2 типу дає змогу виділити групи ризику розвитку ДН і проводити індивідуальну корекцію схеми фармакологічної терапії.

Ключові слова:

цукровий діабет, діабетична нефропатія, поліморфізм гена ACE.

Цукровий діабет (ЦД) є тяжким хронічним захворюванням, поширеність якого продовжує невпинно зростати, що спричиняє збільшення кількості діабетичних ускладнень, які значно знижують якість життя та підвищують рівень смертності пацієнтів [1, 4].

Одним з найтяжчих ускладнень ЦД є діабетична нефропатія (ДН), яка характеризується склеротичними, запальними та фібротичними змінами в тканині нирок, прогресивним зниженням фільтраційної функції нирок, що спричиняє розвиток хронічної ниркової недостатності. Діабетична нефропатія — актуальна проблема сучасної медицини через ранню інвалідизацію та високу смертність цієї категорії пацієнтів.

Важливу роль у патогенезі ДН відіграє стан локальної гемодинаміки, в регуляції якої беруть участь гени, які кодують такі

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Несен Андрій Олексійович

д. мед. н., зав. відділу
профілактики та лікування хвороб
нирок при коморбідних станах
E-mail: nesen.andr@gmail.com

Стаття надійшла до редакції
21 квітня 2022 р.

© Український терапевтичний журнал, 2022

компоненти ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), як ангіотензиноген, ангіотензин І-перетворювальний фермент (АПФ) і судинний (1 типу) рецептор ангіотензину II. Вивчення гена *ACE* (angiotensin I-converting enzyme) є одним з найперспективніших напрямів наукового пошуку завдяки асоціації одного з його поліморфних варіантів з рівнем вільного ферменту в сироватці крові [13, 17], а також через доведену високу ефективність препаратів групи інгібіторів АПФ у хворих нефрологічного профілю [21].

Мета роботи — визначити поширеність поліморфізму *Alu I/D* гена ангіотензинперетворювального ферменту (*ACE*) у хворих на цукровий діабет 2 типу з діабетичною нефропатією та довести існування зв'язку між перебігом захворювання і генетичним профілем.

Матеріали та методи

Дослідження проведено у відділі лікування та профілактики захворювань нирок при коморбідних станах на базі клінічного відділення гіпертензій та захворювань нирок Національного інституту терапії імені Л. Т. Малої НАМН України з дотриманням міжнародних стандартів щодо участі в дослідженні, взяття біоматеріалу, основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964–2013), ICH GCP (1996), директиви ЄЕС № 609 від 24.11.1986 р., наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. та № 616 від 03.08.2012 р. Хворі, які брали участь у дослідженні, підписували інформовану згоду на участь у ньому.

Критерії залучення у дослідження: наявність ЦД 2 типу, підписання інформованої згоди на участь у дослідженні.

Критерії вилучення: вік менше 18 років, вагітність, декомпенсація ЦД, наявність первинної патології нирок (сечокам'яна хвороба, інфекції вивідних шляхів, уроджені аномалії нирок), термінальна стадія ниркової недостатності, тяжкі захворювання печінки, злоякісні новоутворення, захворювання системи крові, відсутність інформованої згоди.

Обстежено 73 хворих на ЦД 2 типу з ДН, які перебували на лікуванні в клініці Національного інституту терапії імені Л. Т. Малої НАМН України. Контрольну групу утворено із 19 здорових осіб.

Біохімічні та імуноферментні дослідження виконано у лабораторії імуно-біохімічних і молекулярно-генетичних досліджень.

Дезоксирибонуклеїнові кислоти (ДНК) виділяли з крові стандартним методом з використанням набору реагентів «ДНК-сорб-В» (Амплісенс,

Російська Федерація) згідно з інструкцією виробника. Ампліфікацію ДНК і генотипування здійснювали методом полімеразної ланцюгової реакції у режимі реального часу з використанням набору реагентів «SNP-Експрес-Shot» («Литех», Російська Федерація) відповідно до інструкції виробника за допомогою системи детекції продуктів полімеразної ланцюгової реакції у режимі реального часу CFX96 Touch (BioRad) (Зав. № СТ 014010, 785 BR11304).

Після первинного обстеження залежно від поліморфного варіанту гена *ACE* хворих розподілили на три групи:

- носії D/D поліморфізму гена *ACE* (n = 23);
- носії I/D поліморфізму гена *ACE* (n = 32);
- носії I/I поліморфізму гена *ACE* (n = 18).

Статистичний аналіз генетичних асоціацій проведено з використанням програми SNP Stats [16]. Для порівняння виявлених і очікуваних частот генотипів розраховували рівновагу (закон Харді-Вайнберга) за критерієм χ^2 з одним ступенем свободи.

Математичний аналіз метричних даних виконано із застосуванням методів варіаційної статистики за стандартними ліцензійними комп'ютерними програмами. Відмінності між середніми арифметичними величинами та їх похибками ($M \pm m$) оцінювали за допомогою критерію Стюдента — Фішера. Дані наведено як ($M \pm m$) або як медіану та міжквартильний інтервал ($Me [Q_1 - Q_3]$). Статистично значущою вважали ймовірну похибку менше 5% ($p < 0,05$). Перевірку відповідності показників закону нормального розподілу здійснювали за допомогою тесту Колмогорова — Смирнова. Кореляцію кількісних ознак оцінювали за допомогою коефіцієнта Пірсона.

Результати та обговорення

Як показали результати молекулярно-генетичного дослідження, розподіл генотипів поліморфізму *Alu I/D* гена *ACE* відповідав закону Харді-Вайнберга в усіх досліджених групах (хворі з ДН — $p = 0,35$, контрольна група — $p = 0,36$, загальна вибірка — $p = 0,83$) та суттєво не відрізнявся від такого в європейських популяціях.

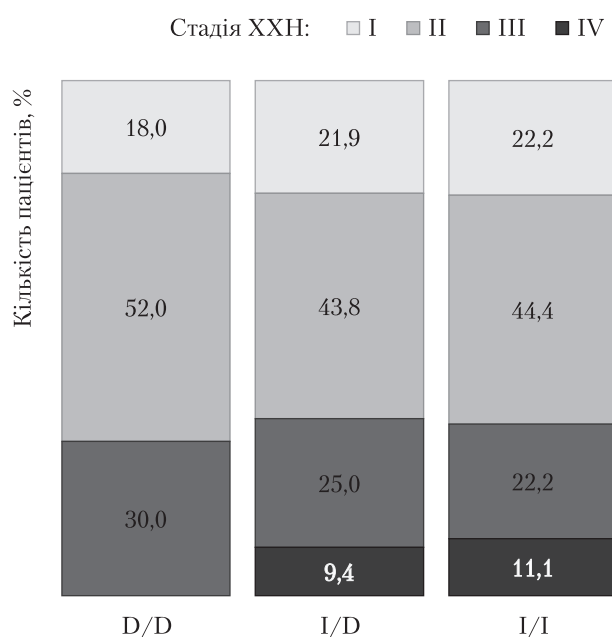
Для кращого розуміння механізмів асоціації поліморфізму *Alu I/D* гена *ACE* з розвитком і прогресуванням ДН вивчено основні клінічні та біохімічні параметри (таблиця).

При порівнянні хворих з ДН, носіїв різних поліморфних варіантів I/D гена *ACE*, за стадіями хронічної хвороби нирок (ХХН), рівнем креатиніну та швидкістю клубочкової фільтрації статистично значущої різниці не виявлено (див. таблицю, рисунок).

Таблиця. Основні клінічні характеристики та лабораторні показники пацієнтів залежно від генотипу

Показник	D/D (n = 23)	I/D (n = 32)	I/I (n = 18)
Чоловіки/жінки, %	22/38	56/41	22/21
Вік, роки	71,0 [59,0—76,0]	61,0 [47,0—67,8]	61,5 [55,8—70,5]
Індекс маси тіла, кг/м ²	30,6 ± 0,8	30,2 ± 0,7	33,0 ± 1,2*
Глюкоза в крові, ммоль/л	7,20 [5,8—9,2]	7,10 [5,64—8,59]	6,85 [5,7—9,4]
Креатинін, мкмоль/л	89,0 [73,0—112,0]	96,0 [86,3—111,3]	92,0 [65,5—98,3]
Сечовина, ммоль/л	8,1 [6,8—10,4]	7,8 [5,95—9,7]	5,9 [4,5—6,95]
Швидкість клубочкової фільтрації, мл/(хв · 1,73 м ²)	67,57 ± 4,26	68,25 ± 4,10	69,94 ± 5,88
Альбумін у сечі, мкг/мл	23,29 [12,42—52,52]	26,07 [20,91—44,27]	16,80 [12,61—34,20]*
Креатинін у сечі, мкмоль/л	128,32 ± 23,52	131,38 ± 10,11	116,36 ± 10,16
Альбумін/креатинін	0,16 [0,11—0,41]	0,25 [0,14—0,47]	0,18 [0,09—0,33]

Примітка. * Статистично значуща різниця щодо показників пацієнтів з генотипом I/D ($p < 0,05$).

**Рисунок.** Ступінь ураження нирок у хворих на цукровий діабет 2 типу з діабетичною нефропатією — носіїв різних поліморфних варіантів гена ACE

Хворі на ЦД 2 типу, гомозиготні за алелем I/I гена ACE, мали статистично значущо нижчий рівень альбуміну в сечі порівняно з гетерозиготами I/D ($p < 0,05$), що демонструє негативний вплив алеля D на прогресування уражень нирок у цієї категорії хворих, навіть у разі однакової швидкості клубочкової фільтрації (див. таблицю).

Отримані нами дані узгоджуються з результатами багатьох досліджень. Захисна роль I/I поліморфізму в розвитку ДН була найвиразнішою в азіатській популяції з ЦД 2 типу, дещо меншою — в європейців з ЦД 1 та 2 типу [11]. Схожі дані отримано у дослідженні M. Marre та співавт., в якому виявлено протекторний ефект поліморфізму I/I гена ACE [9]. Однак не всі автори встановили

зв'язок між D-алелем та ураженням нирок у хворих на ЦД. Наприклад, M. Sikdar та співавт. у 2013 р. не виявили асоціації між гетерозиготою I/D і розвитком та швидким прогресуванням діабетичної хвороби нирок [15]. Імовірно, такі розбіжності зумовлені невеликим розміром вибірок, а також етнічними відмінностями [3].

Сучасні дослідження генетичної детермінованості багатофакторних захворювань, наприклад ЦД, ґрунтуються на визначенні поліморфних варіантів генів, білкові продукти експресії яких потенційно беруть участь у патогенезі досліджуваного захворювання.

Важливе значення у розвитку ДН має активація локальної РААС, що призводить до виникнення системної та внутрішньоклубочкової гіпертензії. З огляду на це, гени що кодують компоненти РААС (ACE), є перспективними генами-кандидатами ДН та ХХН у хворих на ЦД 2 типу.

ACE — дипептидилова карбоксилаза, що локалізується на поверхні епітеліальних та ендотеліальних клітин і каталізує відщеплення від C-кінцевої ділянки молекули ангіотензину I двох амінокислот. У результаті цієї реакції утворюється активний октапептид ангіотензин II, що чинить потужну гіпертензивну дію шляхом впливу на водно-сольовий обмін, серцево-судинну та інші системи організму [10]. Крім того, ACE інактивує брадикінін, який має властивості вазодилататора. Обидві форми ангіотензину відіграють провідну роль у роботі РААС — однієї з основних систем організму, яка бере участь у регуляції більшості фізіологічних та патофізіологічних станів: тону судин, рівня артеріального тиску, електролітного балансу, ремоделюванні судинної стінки та серця, розвитку і прогресуванні атеросклерозу, гломерулосклерозу та інших патологій. Ген, що кодує амінокислотну послідовність, локалізується у 16-й інтроні хромосоми 17q23 та

пов'язаний з інсерцією/делецією 287 нуклеотидів повтору Alu. Поліморфізм гена *ACE* має два алельних варіанти (I та D) і формує три генотипи: гомозиготи I/I та D/D, а також гетерозиготу I/D [8, 13, 14]. Носії генотипу I/I мають найнижчий рівень АПФ, тоді як в осіб з варіантом D/D він максимальний [6, 17].

Після дослідження М. Магге та співавт. [15], багато авторів розглядали роль поліморфізму I/D гена *ACE* у розвитку та прогресуванні ДН.

Результати метааналізу 2011 р. довели наявність асоціації поліморфізму I/D гена *ACE* з ризиком розвитку термінальних стадій ХХН у хворих на ЦД 2 типу в азіатській популяції [20]. У дослідженні S. Fawwaz та співавт. встановлено вплив алеля D як чинника ризику розвитку ДН і прогресування захворювання нирок до термінальних стадій ХХН у ліванській популяції хворих з ЦД 2 типу [7]. Ці результати узгоджуються з даними, отриманими у китайській популяції: наявність алеля D підвищувала ризик розвитку діабетичної хвороби нирок у 2,12 разу, а поліморфізм I/D був значною мірою пов'язаний з ураженням нирок при ЦД 2 типу [19].

Таким чином, поліморфізм I/D гена *ACE* безпосередньо впливає на циркулюючий рівень АПФ [2, 5], генотип I/I є протекторним щодо розвитку ДН [18], генотип D/D пов'язаний з низькою нирковою відповіддю на інгібітори РААС [12], призначення блокаторів рецепторів ангіотензину II може зменшити негативний ефект алеля D [5].

Визначення поліморфізму гена *ACE* у хворих на ЦД 2 типу є надійним інструментом для

виділення групи ризику розвитку і тяжкого перебігу ДН і дає змогу проводити індивідуальну корекцію схеми фармакологічної терапії.

Як зазначено вище, ДН є багатофакторним захворюванням, тому наявність або відсутність певних генотипів в інших релевантних локусах може впливати на фенотип, що зумовлює актуальність подальшого вивчення зв'язку між певними генетичними маркерами і нирковими та серцево-судинними ураженнями в когорті хворих на ЦД 2 типу. Для підтвердження отриманих результатів, а також для розуміння генетичних основ діабетичних уражень нирок та перебігу захворювання необхідно провести додаткові дослідження.

Висновки

У хворих на ДН розподіл генотипів поліморфізму Alu I/D гена *ACE* відповідав закону Харді-Вайнберга в усіх досліджених групах та суттєво не відрізнявся від такого в європейських популяціях.

Хворі на ДН, гомозиготні за алелем I гена *ACE*, мають статистично значущо нижчий рівень альбуміну в сечі (16,80 [12,61–34,20] мкг/мл) порівняно з гетерозиготами I/D (26,07 [20,91–44,27] мкг/мл, $p < 0,05$), що демонструє зв'язок алеля D з прогресуванням уражень нирок при ЦД 2 типу.

Визначення поліморфізму гена *ACE* у хворих на ЦД 2 типу є надійним інструментом для виділення групи ризику розвитку і тяжкого перебігу ДН і дає змогу проводити індивідуальну корекцію схеми фармакологічної терапії.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження — А. Н.; збір та опрацювання матеріалу — П. С., К. С.; визначення поліморфізму гена ACE — В. Г.; написання тексту — К. С.

Список літератури

1. Головач І.Ю., Дячек О.В. Мікросудинні ускладнення цукрового діабету 2-го типу: необхідність інтенсивного контролю гіперглікемії // Практикуючий лікар. — 2015. — № 3. — С. 21—26. http://nbuv.gov.ua/UJRN/PraktLk_2015_3_6.
2. Andersen S., Tarnow L., Cambien F. et al. Renoprotective effects of losartan in diabetic nephropathy: interaction with ACE insertion/deletion genotype? // *Kidney Int.* — 2002. — Vol. 62(1). — P. 192—198. doi: 10.1046/j.1523-1755.2002.00410.x.
3. ArzuErgen H., Hatemi H., Agachan B. et al. Angiotensin-I converting enzyme gene polymorphism in Turkish type 2 diabetic patients // *Exp. Mol. Med.* — 2004. — Vol. 36. — P. 345—350.
4. Brunton S. Pathophysiology of type 2 diabetes: the evolution of our understanding // *J. Fam. Pract.* — 2016. — Vol. 45(4). — e0416. URL: <https://www.mdedge.com/dermatology/article/111412/pathophysiology-type-2-diabetes-evolution-our-understanding>.
5. Cheema B.S., Kohli H.S., Sharma R. et al. RAS gene polymorphisms and renal responsiveness to RAS inhibition therapy in type 2 diabetic Asian Indians // *J. Pharmacogenom Pharmacoproteomics.* — 2013. — Vol. 4(1). — e1000114. doi: 10.4172/2153-0645.1000114.
6. Cidl K., Strelcova L., Vasku A. et al. Angiotensin I-converting enzyme (ACE): A review of I/D polymorphism in the world populations // *Scr. Med. (Brno).* — 1997. — Vol. 70(2/3). — P. 81—87.
7. Fawwaz S., Balbaa M., Fakhoury H. et al. Association between angiotensin-converting enzyme insertion/deletion gene polymorphism and end-stage renal disease in lebanese patients with diabetic nephropathy // *Kidney Dis. Transpl.* — 2017. — Vol. 28(2). — P. 325—329. doi: 10.4103/1319-2442.202789.
8. Hubert C., Houot A., Corvol P. et al. Structure of the angiotensin I-converting enzyme gene. Two alternate promoters correspond to evolutionary steps of a duplicated gene // *J. Biol. Chem.* — 1991. — Vol. 266(23). — P. 15377—15383. URL: [https://www.jbc.org/article/S0021-9258\(18\)98626-6/pdf](https://www.jbc.org/article/S0021-9258(18)98626-6/pdf).
9. Marre M., Bernadet P., Gallois Y. et al. Relationships between angiotensin I converting enzyme gene polymorphism, plasma levels, and diabetic retinal and renal complications // *Diabetes.* — 1994. — Vol. 43(3). — P. 384—388. doi: 10.2337/diab.43.3.384.
10. Mattei M.G., Hubert C., Alhene G.F. Angiotensin I converting enzyme gene on chromosome 17 // *Cytogenet. Cell. Genet.* — 1989. — Vol. 51. — P. 1041—1045.

11. Ng D. P., Tai B. C., Koh D. et al. Angiotensin I converting enzyme insertion/deletion polymorphism and its association with diabetic nephropathy: A meta-analysis of studies reported between 1994 and 2004 and comprising 14,727 subjects // *Diabetologia*.— 2005.— Vol. 48(5).— P. 1008—1016. doi: 10.1007/s00125-005-1726-2.
12. Parving H.-H., De Zeeuw D., Cooper M.E. et al. ACE gene polymorphism and losartan treatment in type 2 diabetic patients with nephropathy // *J. Am. Soc. Nephrol.*— 2008.— Vol. 19(4).— P. 771—779. doi: 10.1681/ASN.2007050582.
13. Rigat B., Hubert C., Alhenc-Gelas F. et al. An insertion/deletion polymorphism of the human angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels // *J. Clin. Invest.*— 1990.— Vol. 86.— P. 1343—1346. doi: 10.1172/JCI114844.
14. Rigat B., Hubert C., Soubrier F. PCR detection of the insertion/deletion polymorphism of the human angiotensin converting enzyme gene (DCP1) (dipeptidyl carboxypeptidase // *Nucleic Acids Res.*— 1992.— 20(6): e1433. doi: 10.1093/nar/20.6.1433-a.
15. Sikdar M., Purkait P., Raychoudhury. et al. ACE gene insertion/deletion polymorphism and type-2 diabetic nephropathy in Eastern Indian population // *Human Biol. Rev.*— 2013.— N 2.— P. 66—76. URL: https://www.researchgate.net/publication/235411502_ACE_Gene_InsertionDeletion_Polymorphism_and_Type-2_Diabetic_Nephropathy_in_Eastern_Indian_Population.
16. Solé X., Guinó E., Valls J. et al. SNPStats: a web tool for the analysis of association studies // *Bioinformatics*.— 2006.— Vol. 22(15).— P. 1928—1929. doi: 10.1093/bioinformatics/btl268.
17. Tiret L., Rigat B., Visvikis S. et al. Evidence, from combined segregation and linkage analysis, that a variant of the angiotensin I-converting enzyme (ACE) gene controls plasma ACE levels // *Am. J. Hum. Genet.*— 1992.— Vol. 51(1).— P. 197—205. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1682892/pdf/ajhg00065-0202.pdf>.
18. Wang F., Fang Q., Yu N. et al. Association between genetic polymorphism of the angiotensin-converting enzyme and diabetic nephropathy: a meta-analysis comprising 26,580 subjects // *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.*— 2012.— Vol. 13(1).— P. 161—174. doi: 10.1177/1470320311417655.
19. Wang Y., Peng W., Wu C. et al. The association of ACE gene polymorphism with diabetic kidney disease and renoprotective efficacy of valsartan // *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.*— 2016.— Vol. 17(3). doi: 10.1177/1470320316666749.
20. Yu Z. Y., Chen L. S., Zhang L. C. et al. Meta-analysis of the relationship between ACE I/D gene polymorphism and end-stage renal disease in patients with diabetic nephropathy // *Nephrology (Carlton)*.— 2012.— Vol. 5(17).— P. 480—487.
21. Yudkin J. S. The emerging role of ACE inhibitors in diabetes: From theory to therapeutic management // *J. Diabet. Compl.*— 1996.— Vol. 10(3).— P. 129—132. doi: 10.1016/1056-8727(96)00034-7.

A. O. Nesen, P. S. Semenovykh, K. O. Savicheva, V. Y. Galchinska

GI «L. T. Mala National Therapy Institute of NAMS of Ukraine», Kharkiv

ACE gene polymorphism and features of kidney disorders in patients with type 2 diabetes mellitus

Objective — to determine the prevalence of the Alu Ins/Del polymorphism of the angiotensin-converting enzyme (ACE) gene in patients with type 2 diabetes mellitus (DM 2) with nephropathy and to identify possible associative relationship between the course of the disease and the genetic profile of the examined subjects.

Materials and methods. Examinations involved 73 patients with diabetic nephropathy (DN), treated in the hospital of L. T. Mala Therapy National Institute. The control group consisted of 19 healthy individuals. After the initial examination and depending on the polymorphic variant of the ACE gene, patients were divided into three groups: group I — carriers of D/D polymorphism of the ACE gene (n = 23); group II — patients with I/D polymorphism of the ACE gene (n = 32); Group III — patients with I/I polymorphism of the ACE gene (n = 18). DNA amplification and genotyping were carried out by real-time polymerase chain reaction (PCR) using the SNP-Express-Shot reagent kit (Litech, RF) and the CFX96 touch real-time PCR product detection system (BioRad).

Results. The distribution of the genotypes of the Alu I/D polymorphism of the ACE gene corresponded to the Hardy-Weinberg equilibrium in all studied groups and did not differ significantly from European populations. Comparison of patients with DN, carriers of different Ins/Del polymorphic variants of the ACE gene, did not show significant differences in the stages of chronic kidney disease, creatinine level, and glomerular filtration rate (GFR). Patients with type 2 DM, homozygous for the I/I allele of the ACE gene, had significantly lower levels of urinary albumin (16.80 [12.61—34.20] mg/mL), compared with I/D heterozygotes (26.07 [20.91—44.27] mg/mL), $p < 0.05$, which demonstrates the negative effects of D allele on the kidney damage progression in this category of patients, even under the same GFR.

Conclusions. Patients with DN who are homozygous for the ACE gene allele I, have significantly lower albumin levels than I/D heterozygotes, demonstrating an association between the D allele and the progression of renal disease in type 2 DM. Determining the ACE gene polymorphism in patients with type 2 DM allows to identify risk groups for the DN development and will help to make individualized adjustments to the scheme of pharmacological therapy.

Keywords: diabetes mellitus, diabetic nephropathy, ACE gene polymorphism.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

Несен А. О., Семенових П. С., Савичева К. О., Гальчинська В. Ю. Поліморфізм гена АСЕ та особливості ниркових порушень у хворих на цукровий діабет 2 типу // Український терапевтичний журнал. — 2022. — № 1—2. — С. 39—43. <http://doi.org/10.30978/UTJ2022-1-39>.

Nesen AO, Semenovykh PS, Savicheva KO, Galchinska VY. ACE gene polymorphism and features of kidney disorders in patients with type 2 diabetes mellitus [in Ukrainian]. *Ukrainian Therapeutic Journal*. 2022;1—2:39-43. <http://doi.org/10.30978/UTJ2022-1-39>.

Поліморфізм гена FABP2(Ala54Thr) і антропометричні, ліпідні та глюкометаболічні показники під час розширення фізичних навантажень



І. Р. Комір,
Н. Ю. Смелянова,
Л. Л. Петеньова

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

Мета — вивчити вплив поліморфних варіантів гена *FABP2* (Ala54Thr) на зміну антропометричних параметрів і показники вуглеводного та ліпідного обміну в осіб з різною фізичною активністю.

Матеріали та методи. Проаналізовано результати обстеження 176 пацієнтів (128 (72,7%) жінок і 48 (27,3%) чоловіків) віком від 37 до 57 років із низьким та помірним серцево-судинним ризиком, які перебували на обстеженні та лікуванні в клініці Національного інституту терапії імені Л.Т. Малої НАМН України. Генотипування поліморфізму Thr54Ala 163G > A, rs179988346A > G здійснювали методом полімеразної ланцюгової реакції в режимі реального часу з використанням набору реагентів «SNP-Експрес-Shot» («Литех»). Концентрації загального холестерину і фракції ліпопротеїнів (тригліцериди, холестерин ліпопротеїнів високої та низької густини) визначали ферментативним методом, рівень глікемії — глюкозооксидазним методом. Фізичну активність оцінювали за опитувальником IPAQ (International Questionnaire on long Physical Activity), м'язову силу — за допомогою динамометра CAMRY, EH101. Склад тіла визначали методом біоімпедансу (ваги OMRONHJ-203-EK). Програма тренувань передбачала три етапи: розминка (10 хв), основна аеробна програма (43 хв), розтяжка та дихальні вправи (7 хв). Для статистичного аналізу використовували SPSS IBM, версія 17.0.

Результати. Аналіз антропометричних показників продемонстрував, що різниці за величиною індексу маси тіла (ІМТ) та даними біоімпедансметрії між групами не виявлено, хоча відзначено тенденцію у групі з варіантом AA до нижчого ІМТ ($p > 0,05$), меншої частки жирової тканини ($p > 0,05$) і більшої сили ($p > 0,05$). Через 12 тиж спостереження зареєстрували статистично значущу різницю за зниженням величини ІМТ, відсотка жирової тканини, результатом каліперометрії та збільшенням м'язової сили в усіх групах. При аналізі ліпідного профілю залежно від генотипу поліморфного *FABP2* (Ala54Thr) виявлено, що носії варіанта AA мали статистично значущо вищі показники загального холестерину порівняно з носіями варіанта GG (6,20 [5,62–7,61] та 5,09 [4,50–6,20] ммоль/л. Не встановлено статистично значущої різниці за показниками вуглеводного обміну, рівнем глюкози натще і глікованого гемоглобіну ($p > 0,05$). Через 12 тиж тренувань у всіх групах відзначено зниження вмісту глюкози натще та глікованого гемоглобіну, але лише для варіанта AA гена *FABP2* (Ala54Thr) зниження рівня глюкози було статистично значущим (з 5,72 [4,68–7,00] до 4,65 [4,18–6,00] ммоль/л, $p = 0,05$). При аналізі генетичних чинників та оцінки розподілу за групами поліморфних варіантів гена *FABP2* (Ala54Thr) значних відмінностей у локусах гена не виявили.

Висновки. Встановлено зниження ІМТ через 12 тиж тренувань лише у 68,5% пацієнтів. Носії варіанта GG мали більший ІМТ протягом усього періоду спостереження порівняно з носіями варіанта AA. Асоціації зниження маси тіла з генотипами поліморфного локусу *FABP2* (Ala54Thr) на тлі фізичної активності не встановлено.

Ключові слова:

ген *FABP2* (Ala54Thr), холестерин, антропометрія, глюкоза, фізичні навантаження.

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Комір Ірина Ростиславівна

к. мед. н., ст. наук. співр. відділу комплексного зниження ризику хронічних неінфекційних захворювань

E-mail: komirira@gmail.com

Стаття надійшла до редакції
25 травня 2022 р.

© Український терапевтичний журнал, 2022

Хронічні неінфекційні захворювання є важливою проблемою громадської охорони здоров'я в усьому світі, особливо в країнах Європи, де вони є причиною 89 % випадків смерті та 84 % років, які проживають з інвалідністю [1]. Ожиріння як складова хронічних неінфекційних захворювань є однією з найважливіших медико-соціальних проблем у світі у зв'язку з високою поширеністю та значними витратами на усунення його наслідків. За даними ВООЗ, надмірна маса тіла та ожиріння спричиняють розвиток 44–57 % випадків цукрового діабету (ЦД) 2 типу і 17–23 % випадків ішемічної хвороби серця, 17 % випадків артеріальної гіпертензії, 30 % випадків жовчнокам'яної хвороби, 14 % випадків остеоартриту, 11 % випадків злویкісних новоутворень, а також порушення репродуктивної функції [2, 4].

Результати дослідження STEPS, що вивчало поширеність чинників ризику неінфекційних захворювань в Україні, свідчать, що 39,6 % населення мало нормальну масу тіла у 2019 р., тоді як 59,1 % — надмірну масу тіла, а 24,8 % — ожиріння. Як показники надмірної маси тіла, так і ожиріння різко збільшувалися з віком. Ожиріння було поширенішим серед жінок (20,1 % чоловіків та 29,8 % жінок). Єдина соціально-демографічна група, в якій середній показник індексу маси тіла (ІМТ) був у межах норми, — респонденти віком 18–29 років (23,2 кг/м²), для інших вікових груп значення ІМТ поступово зростало — від 25,0 кг/м² для осіб віком 30–44 роки до 28,0 кг/м² для осіб віком понад 60 років [1].

Популяризація регулярної фізичної активності та пов'язаних із нею програм тренувань має важливе значення для зменшення епідемії ожиріння, що постійно зростає в усьому світі, та наукове обґрунтування [13]. Так, S. Li та співавт. (2010) установили вплив фізичної активності на 40 % зниження генетичної схильності до надмірної маси тіла та ожиріння, що оцінюють за кількістю алелей ризику, виявлених локусами у загальногеномних асоціативних дослідженнях (GWAS) [15]. Вивчати роль різних генетичних варіантів у діапазоні адаптивної реакції організму на тренування доцільно для прогнозу ефективності фізичних вправ і планування програм тренувань ефективнішими та безпечнішими [16]. Одним із найперспективніших кандидатів у генетичні маркери є білок, що зв'язує жирну кислоту 2 (*FABP2*), ген, що кодує внутрішньоклітинний білок, який належить до суперсімейства FABPs, що зв'язує гідрофобні ліганди [14].

Білок *FABP2* локалізується в епітеліальних клітинах тонкої кишки і бере участь у внутрішньоклітинному метаболізмі та транспорті жирних кислот [9]. У людини ген *FABP2* розташований у довгому

плечі хромосоми 4 (4q28–4q31) і складається із 4 екзонів, розділених 3 інтронами [5]. У 1995 р. L.J. Baier та співавт. описали заміну гуаніну (G) на аденін (A) у кодоні 54 екзона 2 гена *FABP2*, що призводить до заміни аланіну (Ala) на треонін (Thr) (Ala54Thr; rs1799883) [5]. У декількох роботах показано, що ця амінокислотна заміна є функціональною мутацією, що спричиняє фізіологічні зміни на молекулярному, клітинному та органному рівні [5, 14]. Механізми, які визначають вплив гена *FABP2* (Ala54Thr) на ожиріння, остаточно не з'ясовано. Так, у декількох дослідженнях виявили, що у носіїв варіанта Thr54 *FABP2* майже вдвічі вища спорідненість до довголанцюгових жирних кислот порівняно з носіями алеля Ala54, що підтверджує потенційний вплив поліморфізму Ala54Thr на етіологію ожиріння людини. Інші автори не виявили такого зв'язку [5, 10, 14]. У разі варіанта 54Thr зазвичай спостерігають збільшений вміст загального холестерину (ЗХС) і тригліцеридів (ТГ) після їди, а також високий рівень лептину, інсуліну та глюкози в крові, що підвищує ризик розвитку абдомінального ожиріння і ЦД 2 типу [10]. Поліморфізм Ala54Thr гена *FABP2* асоціюється зі схильністю до занять видами спорту з переважним збільшенням показників витривалості [3]. У декількох дослідженнях описано взаємозв'язок гена *FABP2* (Ala54Thr) із фізичною активністю. Автори повідомили, що рекомендації з дієтичного харчування та програми вправ, розроблені з урахуванням носійства гена *FABP2*, можуть значно знизити ступінь ожиріння, концентрацію ліпідів у крові, рівень артеріального тиску та інсулінорезистентність, а варіації здатності до впливу свідчать про відмінності поліморфних варіантів гена *FABP2* [16].

Мета роботи — вивчити вплив поліморфних варіантів гена *FABP2* (Ala54Thr) на зміну антропометричних параметрів і показники вуглеводного та ліпідного обміну в осіб з різною фізичною активністю.

Матеріали та методи

Проаналізовано результати обстеження 176 пацієнтів (128 (72,7 %) жінок і 48 (27,3 %) чоловіків) віком від 37 до 57 років із низьким та помірним серцево-судинним ризиком, які перебували на обстеженні та лікуванні в клініці Національного інституту терапії імені Л.Т. Малої НАМН України. У дослідження не залучали пацієнтів з ішемічною хворобою серця, доведеним атеросклеротичним ураженням коронарної артерії, серцевою недостатністю III–IV функціонального класу за NYHA, осіб з порушеннями функції щитоподібної залози, ІМТ > 40 кг/м², ЦД 1 та 2 типу.

Усім пацієнтам проводили антропометричні вимірювання, зокрема ІМТ за Кетле.

Антропометричні показники вимірювали в легкому одязі, без взуття у першій половині дня. Усі виміри проводили попередньо навченою медичною сестрою.

Склад тіла (кількість жирової та м'язової тканини, вісцерального жиру) визначали методом біоелектричного імпедансу за допомогою приладу BodyCompositionMonitor BF511 (Omron, Китай).

Фізичну активність пацієнтів оцінювали за кількістю пройдених за добу кроків за допомогою крокоміра Walkingstyle III (Omron, Японія). Додаткові втручання в щоденну активність досліджуваних не проводили. Протягом трьох днів вимірювали кількість кроків на добу та розраховували середню кількість кроків.

Забір зразків крові для визначення рівня глюкози в крові проводили натще після дев'ятигодинної перерви в їді в першій половині дня з кубітальної вени в об'ємі 10 мл.

Рівень глікемії визначали глюкозооксидазним методом за допомогою біохімічного автоматичного аналізатора «HumaStar 200» (Human, Німеччина).

Для аналізу стану ліпідного обміну проводили забір венозної крові з ліктьової вени вранці натще не раніше 12 год після останнього споживання їжі, яку обробляли ферментативним методом на автоматичному аналізаторі «HumaStar 200» із використанням реактивів виробництва Human (Німеччина). Значення рівня холестерину ліпопротеїнів низької густини (ХС ЛПНГ) розраховували за формулою W. T. Friedewald: $\text{ХС ЛПНГ (ммоль/л)} = 3\text{ХС} - \text{ХС ЛПВГ} - \text{ТГ} : 2,2$, де ХС ЛПВГ — холестерин ліпопротеїнів високої густини.

Виділення та очищення ДНК із цільної крові проводили за допомогою набору реактивів «ДНК-сорб-В» («Амплісенс»). Виділену ДНК зберігали до ампліфікації за температури -20°C трохи більше 3 міс.

Генотипування поліморфізму Thr54Ala 163G > A, rs179988346A > G здійснювали методом полімеразної ланцюгової реакції у режимі реального часу з використанням набору реагентів «SNP-Експрес-Shot» («Литех») за допомогою системи детекції продуктів полімеразної ланцюгової реакції у режимі реального часу CF. Генотипування поліморфізму проводили за допомогою програмного забезпечення CFX ManagerSoftware для аналізу порогового циклу.

Анкетування за допомогою опитувальника FINDRISC дає змогу оцінити ризик розвитку ЦД 2 типу протягом найближчих 10 років. Для визначення ризику розвитку ЦД 2 типу використовували такі параметри: вік, ІМТ, обвід талії,

частота вживання фруктів, овочів і ягід, фізична активність (фізичні вправи по 30 хв щодня або 3 год протягом тижня), регулярний прийом антигіпертензивних препаратів, глікемічний статус (рівень глюкози в крові вищий за норму під час профілактичних оглядів та хвороби), наявність ЦД 2 типу у родичів. Пропонували декілька варіантів відповіді. Розраховували сумарний бал. Градації ризику ЦД 2 типу: низький ризик, трохи підвищений, помірний, високий і дуже високий.

Фізичну активність оцінювали за опитувальником IPAQ (International Questionnaire on long Physical Activity), м'язову силу — за допомогою динамометра CAMRY, EH101.

Програма тренувань передбачала три етапи: розминка (10 хв), основна аеробна програма (43 хв), розтяжка і дихальні вправи (7 хв).

Статистичний аналіз проводили за допомогою SPSS, версії 17.0 (Chicago, IL, США). Тип розподілу даних перевіряли методом Колмогорова-Смирнова. У разі нормального розподілу безперервних величин дані наведено як середнє арифметичне значення (М) і стандартне відхилення (SD), якщо значення не відповідали нормальному розподілу, то дані наведено у вигляді медіани (Me) та міжквартильного інтервалу [25—75 %]. Якщо порівнювали більше двох груп, то використовували однобічний ANOVA-тест. При зіставленні двох незалежних вибірок, що відповідають нормальному розподілу, використовували t-критерій Стьюдента. Якщо незалежні вибірки відповідали нормальному розподілу даних, то порівняння проводили за допомогою тесту Манна — Уїтні. Різницю визнавали статистично значущою за умови $p < 0,05$.

Протокол дослідження схвалено комісією з етики та деонтології Національного інституту терапії імені Л. Т. Малої НАМН України. Усі пацієнти були детально поінформовані про цілі, завдання та процедури дослідження і надали письмову згоду на участь у дослідженні. Дослідження проведено з дотриманням принципів Гельсінської декларації.

Результати та обговорення

Результати порівняльного аналізу наведено в табл. 1. В усіх групах переважали жінки. Згідно з опитувальником FINDRISK у всіх пацієнтів був високий ризик розвитку ЦД 2 типу незалежно від поліморфного варіанта гена *FABP2* (Ala54Thr).

Групи значно не відрізнялися за тижневою фізичною активністю та кількістю кроків на добу (табл. 2).

Антропометричні показники наведено у табл. 3. Різниця за ІМТ і даними біоімпедансметрії між групами не встановлено, хоча відзначено

Таблиця 1. Клінічна характеристика пацієнтів залежно від поліморфного варіанта гена FABP2 (Ala54Thr)

Показник	AA (n = 57)	AG (n = 86)	GG (n = 33)
Вік, роки	50 [44—56]	47 [41—57]	49 [37—57]
Чоловіки/жінки	12/45 (21,1/78,9 %)	27/59 (31,4/68,6 %)	9/24 (27,3/72,7 %)
Гіпертонічна хвороба,	19 (33,3 %)	17 (19,8 %)	19 (57,6 %)
Тютюнокуріння	12 (21,1 %)	19 (22,1 %)*	8 (24,3 %)*
Серцева недостатність	5 (8,8 %)	7 (8,1 %)	3 (9,1 %)
FINDRISK, бал	17 [12—23]	16 [10—27]	17 [6—25]
SCORE, бал	1,8	2,0	1,9
Фраменгемська шкала, бал	18,5	17,9	18,6
Кількість калорій на добу	3152,0 ± 501,4	3249,0 ± 467,8	3852,0 ± 612,2

Примітка. * Статистично значуща різниця щодо показників пацієнтів з генотипом AA ($p < 0,05$).

Таблиця 2. Загальна фізична активність (кількість кроків) та сумарний бал за опитувальником IPAQ

Показник	AA (n = 57)	AG (n = 86)	GG (n = 33)
Кількість кроків на добу	14983 [7017,7—21731,2]	14751 [3917,7—17731,2]	13852 [2917,7—16731,2]
IPAQ	1463,7 [917,7—3731,2]	1761,3 [728,4—2931,5]	956,8 [917,7—1931,5]

Примітка. Різниця між генотипами за усіма показниками статистично незначуща.

тенденцію в групі з варіантом AA до нижчого значення ІМТ ($p > 0,05$), меншого відсотка жирової тканини ($p > 0,05$) і більшої сили ($p > 0,05$). Через 12 тиж спостереження зареєстрували статистично значущу різницю за зниженням величини ІМТ, відсотка жирової тканини, результатом каліперометрії та збільшенням м'язової сили в усіх групах. Обвід талії та стегон і відсоток

вісцерального жиру статистично значущо не змінилися ($p > 0,05$). Зменшення маси тіла через 12 тиж тренувань зафіксували у 68,5 % пацієнтів.

Аналіз ліпідного профілю залежно від генотипу виявив, що носії варіанта AA мали статистично значущо вищий рівень ЗХС ($p = 0,02$) порівняно з носіями варіанта GG. За вмістом ліпідів, показниками вуглеводного обміну, рівнем глюкози

Таблиця 3. Антропометричні показники залежно від поліморфних варіантів гена FABP2 (Ala54Thr) до та через 12 тижнів тренувань

Показник	AA (n = 57)		AG (n = 86)		GG (n = 33)	
	До тренувань	Після тренувань	До тренувань	Після тренувань	До тренувань	Після тренувань
ІМТ, кг/м ²	27,3 [24,3—33,3]	22,2 [21,3—30,4]*	29,5 [25,5—33,6]	24,3 [20,4—32,3]*	30,2 [26,1—37,2]	25,9 [24,3—32,3]*
Обвід талії, см	91,5 [86,0—107,5]	90,2 [86,0—101,1]	95,0 [88,0—106,0]	93,5 [85,0—102,5]	95,0 [87,0—109,0]	95,5 [86,0—106,5]
Обвід стегон, см	111,5 [101,2—118,0]	110,5 [99,2—110,0]	109,5 [105,0—117,5]	107,4 [98,2—118,0]	110,0 [103,0—117,0]	108,5 [101,2—114,0]
Частка жирової тканини, %	32,7 [23,1—38,6]	26,2 [19,2—33,3]*	36,2 [31,2—45,3]	28,2 [21,2—35,3]*	37,8 [26,8—40,1]	30,2 [29,7—44,3]
Частка м'язової тканини, %	28,6 [26,4—35,5]	33,6 [28,2—38,5]	27,2 [24,1—30,2]	30,9 [28,4—36,5]	29,0 [25,3—34,3]	32,1 [26,4—37,5]
Частка вісцерального жиру, %	9,0 [7,0—13,0]	7,0 [6,0—11,0]	9,0 [7,0—12,0]	8,0 [6,0—12,0]	10,0 [7,0—14,0]	9,0 [7,0—13,0]
М'язова сила, кг/м ²	41,4 [24,2—52,0]	49,7 [34,2—55,0]*	32,4 [27,1—48,1]	49,4 [24,2—52,0]*	34,8 [27,3—51,7]	40,4 [31,2—52,3]*
Каліперометрія, мм	25,0 [16,5—35,0]	18,0 [11,5—29,0]*	22,0 [15,0—30,0]	21,0 [16,5—31,0]	22,0 [15,0—30,0]	20,0 [16,5—35,0]

Примітка. * Статистично значуща різниця щодо показників до тренувань ($p < 0,05$).

натще, глікованого гемоглобіну (HbA1c) між носіями зазначених варіантів не було статистично значущої різниці ($p > 0,05$) (табл. 4.). Через 12 тиж тренувань у всіх групах відзначено зниження рівня глюкози натще та HbA1c, однак лише для варіанта AA гена *FABP2* (Ala54Thr) зменшення вмісту глюкози було статистично значущим ($p = 0,05$). За рівнем сечової кислоти групи пацієнтів статистично значущо не відрізнялися як до початку тренувань, так і після них ($p > 0,05$) (див. табл. 4).

За результатами ANOVA-тесту, значних розбіжностей за розподілом поліморфних варіантів гена *FABP2* (Ala54Thr) не встановлено: AA — 17, AG — 19, GG — 20 ($p = 0,673$) для підгрупи без змін маси тіла та AA — 51, AG — 38, GG — 31 ($p = 0,437$) для підгрупи зі зниженням величини ІМТ.

У низці робіт, присвячених впливу фізичної активності на витривалість, м'язову силу, масу тіла, ожиріння, метаболізм ліпідів і глюкози, гемодинамічні параметри, а також непереносності навантаження, виявлено генетичні маркери, що впливають на функціональну реакцію організму людини під час регулярних фізичних навантажень [2, 9]. Один із досліджуваних генів, пов'язаних з ожирінням і потенційно значущих для адаптивної реакції організму на тренування у здорових осіб, належить до суперсімейства *FABPs*.

Наше дослідження продемонструвало позитивний ефект 12-тижневих тренувань у вигляді зниження маси тіла, відсотка жирової тканини, показників ліпідного профілю та глюкози в крові, а також збільшення відсотка м'язової маси і ХС ЛПВГ. Жоден із обраних параметрів істотно не відрізнявся залежно від поліморфного

варіанта гена *FABP2*. Носії варіанта GG мали вищий ІМТ протягом усього періоду дослідження порівняно з носіями варіанта AA, що дає підставу припустити, що алель GG є чинником ризику надмірної маси тіла.

Багато досліджень зосереджені переважно на ролі кишкового *FABP2* в абсорбції, транспорті та метаболізмі насичених і ненасичених довголанцюгових жирних кислот [5, 10, 14]. С. Darimont та співавт. виявили, що високий рівень *FABP2*, який експресується на моделі диференційованих ентероцитів, інгібує всмоктування жирних кислот, але точний механізм досі невідомий [6]. Експерименти на тваринних моделях показали, що в мишей із відсутністю *FABP2*, (*Fabp1* $-/-$) спостерігаються зміни маси тіла та гіперінсулінемія. Самці мишей *FABP* $-/-$ мали вищий рівень ТГ у плазмі крові та більшу масу тіла незалежно від вмісту жиру в їх раціоні, тоді як самиці набирали менше ваги, перебуваючи на дієті з високим вмістом жирів. Дослідження *FABP* $-/-$ мишей і поліморфізму Ala54Thr людини показують, що *FABP2* не пов'язаний безпосередньо з абсорбцією жирних кислот, але може діяти як ліпід-чутливий компонент енергетичного гомеостазу, який може змінити набір ваги залежно від статі [22]. Точна фізіологічна роль білка не визначена.

Хоча надмірне всмоктування насичених і ненасичених довголанцюгових жирних кислот у сидячому положенні вважають чинником ризику ожиріння, у тренуваних осіб цей стан може дати додаткові переваги для витривалості, як показала Е. S. Nasibulina та співавт. [3]. Частота алеля Thr54 була значущо більшою у тих, хто

Таблиця 4. Біохімічні та метаболічні показники залежно від поліморфних варіантів гена *FABP2* (Ala54Thr) до та через 12 тижнів тренувань

Показник	AA (n = 57)		AG (n = 86)		GG (n = 33)	
	До тренувань	Після тренувань	До тренувань	Після тренувань	До тренувань	Після тренувань
ЗХС, ммоль/л	6,20 [5,62—7,61]	5,78 [4,98—6,11]	5,47 [4,67—6,14]	5,21 [5,62—6,61]	5,09 [4,50—6,20]	4,12 [4,02—5,61]
ХС ЛПНГ, ммоль/л	4,32 [4,05—4,58]	4,02 [3,89—4,61]	3,55 [2,86—4,11]	3,20 [3,12—4,57]	3,06 [2,43—3,80]	2,10 [2,01—3,61]*
ХС ЛПВГ, ммоль/л	1,15 [1,02—1,27]	1,20 [1,02—2,60]	1,26 [1,07—1,52]	1,20 [1,11—2,61]	1,29 [1,00—1,53]	1,63 [1,32—2,41]
ТГ, %	1,59 [1,31—2,20]	1,58 [1,42—2,01]	1,31 [0,98—1,85]	1,20 [1,02—2,61]	1,42 [0,97—2,04]	1,34 [1,01—1,95]
Глюкоза, ммоль/л	5,72 [4,68—7,00]	4,65 [4,18—6,00]*	5,39 [4,86—5,97]	5,12 [4,48—5,76]	5,28 [4,89—5,70]	5,20 [4,14—5,81]
HbA1c, %	5,93 [4,70—6,20]	5,20 [4,62—6,01]	5,90 [5,18—6,50]	5,34 [5,02—6,04]	5,48 [4,72—6,10]	5,12 [4,22—5,71]
Сечова кислота, мкмоль/л	272,0 [237,0—317,0]	258,0 [217,0—301,0]	295,0 [236,0—413,0]	288,0 [223,0—360,0]	281,0 [231,0—363,0]	274,0 [230,0—319,0]

Примітка. * Статистично значуща різниця щодо показників до тренувань ($p < 0,05$).

професійно займався видами спорту, що потребують витривалості (50,0%), та єдиноборствами (46,2%) порівняно з контрольною групою (32,2%). Інші автори також підтвердили цей факт. Науковці виявили, що підвищена доступність вільних жирних кислот після дієти з високим вмістом жирів може забезпечити підвищений окисний потенціал, про що свідчить зростання максимального споживання кисню і скорочення часу бігу у тренуваних бігунів [20].

Можливий взаємозв'язок між поліморфізмом GG та IMT вивчали в декількох дослідженнях, але отримані результати суперечливі. Так, E. Fisher та співавт. (2006) виявили, що жінки з алелем Thr54 мають вищий IMT, і припустили, що алель Thr54 впливає на IMT у жінок [7]. У дослідженні, проведеному S. A. Khat tab та співавт. (2017), встановлено, що як гетерозиготи Ala54/Thr54, так і носії рідкісного генотипу Thr54/Thr54 мали значно вищий IMT, ніж інше населення Єгипту [11]. Наше дослідження підтвердило цей зв'язок в обстежених пацієнтів.

Декілька досліджень не виявили впливу поліморфізму гена *FABP2* Ala54Thr на IMT. Метааналіз 27 досліджень (загальна кількість учасників — 10 974) установив відсутність зв'язку між поліморфізмом та IMT у різних популяціях [23]. C. J. Qiu та співавт. проаналізували підгрупи, стратифіковані за етнічною належністю, статтю, чинниками ризику, і не виявили статистично значущих відмінностей [21].

У роботах інших науковців продемонстровані асоціації між певним генотипом *FABP2* та багатьма біохімічними параметрами [5, 11, 18, 21]. Дослідження L. J. Baier та співавт. (1995) показало, що білок, що містить Thr54, може збільшувати абсорбцію та/або утилізацію жирних кислот у кишечнику, що посилює окиснення жирів. Установлено, що це знижує дію інсуліну і призводить до гіперінсулінемії, підвищення рівня ХС ЛПНГ, ЗХС і ТГ [5]. У метааналізі 30 досліджень (14 401 учасник) генотип Thr54/Thr54 був асоційований із збільшенням вмісту ТГ і ХС ЛПНГ та зниженням рівня ХС ЛПВГ [17]. S. A. Khat tab та співавт. (2017) також виявили зниження концентрації ХС ЛПВГ як у носіїв генотипу Thr54/Thr54 [11]. Таку саму тенденцію спостерігали в нашій роботі, але деякі автори не виявили суттєвих відмінностей у ліпідному профілі залежно від генотипу *FABP2* [18]. N. L. Kors та співавт. (2017) зазначили, що носії алеля Thr54 мають вищий IMT, але ліпідний профіль не

відрізняється у носіїв та неносіїв цього алеля [12]. У дослідженні, проведеному на 111 пацієнтах без ЦД 2 типу з ожирінням, які дотримувалися гіпокалорійної дієти, збагаченої поліненасиченими жирними кислотами, S. S. Hammad і P. J. Jones (2017) не виявили відмінностей за базовими показниками інсуліну, глюкози, ТГ і ХС ЛПНГ між носіями різних генотипів, але учасники з алелем Thr54 продемонстрували поліпшення рівня ЗХС, ХС ЛПНГ та інсуліну після втрати маси тіла [9]. E. Martinez-Lopez та співавт. (2013) показали, що зміна дієти за рахунок обмеження споживання насичених жирів значно знижує IMT, співвідношення обводів талії та стегон, обводу талії та рівень С-реактивного білка у носіїв алеля Thr54 [19]. Отримані нами результати не підтвердили зв'язку між певним генотипом *FABP2* і посттренировальними змінами показників складу тіла, ліпідного профілю та рівня глюкози. Наші результати узгоджуються з даними T. K. Han і W. Y. So (2013) про те, що регулярні 12-тижневі аеробні вправи можуть сприяти контролю маси тіла та зміні показників, асоційованих із ожирінням, але вірогідної різниці за дослідженими параметрами, що залежать від поліморфних варіантів гена *FABP2*, не встановили [10]. У дослідженні з 837 учасниками з Японії не виявлено асоціації поліморфних варіантів гена *FABP2* (Ala54Thr) та кардіореспіраторних показників із рівнем ліпідів (ТГ, ХС ЛПНГ) у крові натще [8].

Відмінності в етнічній приналежності, фізичній активності, дієті, методології, а також різні статистичні підходи до оцінки співвідношення ризиків, об'єднання в одну групу гомозиготних і гетерозиготних осіб також можуть впливати на інтерпретацію даних. Вживання жирів із їжею є ключовим чинником, що визначає рівень холестерину в крові, а отже, відмінності за споживанням жирів між представниками різних культур можуть частково пояснити різні результати досліджень поліморфних варіантів гена *FABP2* (Ala54Thr) [14].

Висновки

Установлено зниження IMT протягом 12-тижневої програми тренувань лише у 68,5% пацієнтів.

Носії варіанта GG гена *FABP2* (Ala54Thr) мали вищий IMT протягом усього періоду спостереження порівняно з носіями варіанта AA. Асоціації зниження маси тіла з генотипами поліморфного локусу *FABP2* (Ala54Thr) на тлі фізичної активності не встановлено.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: наукова ідея, узагальнення результатів — І. К.; статистична обробка даних, аналіз і узагальнення результатів, аналіз даних літератури — І. К., Н. Є.; лабораторні і генетичні дослідження, аналіз результатів — Л. П.

Список літератури

1. Дослідження STEPS: поширеність чинників ризику неінфекційних захворювань в Україні у 2019 році. — Копенгаген: Європейське регіональне бюро ВООЗ, 2020. — 66 с.
2. Миклишанская С. В., Мазур Н. А. Типы ожирения и их влияние на отдаленные исходы у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями // Ожирение и метаболизм. — 2021. — № 2. — С. 125—131. doi: 10.14341/omet12367.
3. Насибулина Э. С., Борисова А. В., Ахметов И. И. Изучение ассоциации полиморфизма Ala54Thr гена FABP2 с риском развития ожирения, жировой массой тела и физической активностью // Вопросы питания. — 2013. — № 5. — С. 23—28.
4. Action Plan for the Prevention and Control of Noncommunicable Diseases in the WHO European Region. — Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 2016. URL: https://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0008/346328/NCD-ActionPlan-GB.pdf.
5. Baier L. J., Sacchettini J. C., Knowler W. C. et al. An amino acid substitution in the human intestinal fatty acid binding protein is associated with increased fatty acid binding, increased fat oxidation, and insulin resistance // J. Clin. Invest. — 1995. — Vol. 95. — P. 1281—1287. doi: 10.1172/JCI117778.
6. Darimont C., Gradoux N., Persochn E., Cumin F. Effects of intestinal fatty acid-binding protein over expression on fatty acid metabolism in Caco-2 cells // Journal of Lipid Research. — 2000. — Vol. 41. — P. 84—96. doi: 10.106/S0022-2275(20)32077-0.
7. Fisher E., Li Y., Burwinkel B., Kühr V. et al. Preliminary evidence of FABP2 A54T polymorphism associated with reduced risk of type 2 diabetes and obesity in women from a German Cohort // Horm. Metab. Res. — 2006. — Vol. 38. — P. 341—345. doi: 10.1055/s-2006-925400.
8. Fujie S., Iemitsu M., Murakami H. et al. Higher cardiorespiratory fitness attenuates arterial stiffening associated with the Ala54Thr polymorphism in FABP2 // PhysiolGenomics. — 2013. — Vol. 45 (6). — P. 237—242. doi: 10.1152/physiolgenomics.00089.2012.
9. Hammad S. S., Jones P. J. Dietary fatty acid composition modulates obesity and interacts with obesity-related genes // Lipids. — 2017. — Vol. 52 (10). — P. 803—822. doi: 10.1007/s11745-017-4291-9.
10. Han T. K., So W. Y. Effects of FABP2 Ala54Thr gene polymorphism on obesity and metabolic syndrome in middle-aged Korean women with abdominal obesity // Cent Eur. J. Public Health. — 2019. — Vol. 27 (1). — P. 37—43. doi: 10.21101/cejph.a5077.
10. Khattab S. A., Abo-Elmatty D. M., Ghattas M. H. et al. Intestinal fatty acid binding protein ala54thr polymorphism is associated with peripheral atherosclerosis combined with type 2 diabetes mellitus // J. Diabetes. — 2017. — Vol. 9. — P. 821—826. doi: 10.1111/1753-0407.12496.
12. Kops N. L., Horvath J. D. C., de Castro M. L. D., Friedman R. Anthropometric and lipid profile of individuals with severe obesity carrying the fatty acid-binding protein-2 Thr54 Allele // Nutrition. — 2017. — Vol. 41. — P. 45—50. doi: 10.1016/j.nut.2017.01.013.
13. Leońska-Duniec A., Ahmetov I. I., Zmijewski P. Genetic variants influencing effectiveness of exercise training programmes in obesity — an overview of human studies // BiolSport. — 2016. — Vol. 33 (3). — P. 207—214. doi: 10.5604/20831862.1201052.
14. Leońska-Duniec A., Witała K., Ahmetov I. I. et al. FABP2 Ala54Thr polymorphism and post-training changes of body composition and biochemical parameters in Caucasian Women // Genes. — 2021. — Vol. 12 (7). — P. 954. doi: 10.3390/genes12070954.
15. Li S., Zhao J. H., Luan J. et al. Physical activity attenuates the genetic predisposition to obesity in 20,000 men and women from EPIC-Norfolk Prospective Population Study // PLoS Med. — 2010. — Vol. 7. — e1000332. doi: 10.1371/journal.pmed.1000332.
16. Liaw Y.-C., Liaw Y.-P., Lan T.-H. Physical activity might reduce the adverse impacts of the FTO Gene variant rs3751812 on the body mass index of adults in Taiwan // Genes. — 2019. — Vol. 10 (5). — P. 354. doi: 10.3390/genes10050354.
17. Liu P., Yu D., Jin X. et al. The association between the FABP2 Ala54Thr variant and the risk of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis based on 11 case-control studies // Int. J. ClinExp. Med. — 2015. — Vol. 8 (4). — P. 5422—5429.
18. Markey O., Vasilopoulou D., Kliem K. E. et al. Plasma phospholipid fatty acid profile confirms compliance to a novel saturated fat-reduced, monounsaturated fat-enriched dairy product intervention in adults at moderate cardiovascular risk: a randomized controlled trial // Nutr J. — 2017. — Vol. 16 (1). — P. 33. doi: 10.1186/s12937-017-0249-2.
19. Martinez-Lopez E., Garcia-Garcia M. R., Gonzalez-Avalos J. M. et al. Effect of Ala54Thr polymorphism of FABP2 on anthropometric and biochemical variables in response to a moderate-fat diet // Nutrition. — 2013. — Vol. 29 (1). — P. 46—51. doi: 10.1016/j.nut.2012.03.002.
20. Muoio D. M., Leddy J. J., Horvath P. J. et al. Effect of dietary fat on metabolic adjustments to maximal VO2 and endurance in runners // Med. Sci. Sport Exerc. — 1994. — Vol. 26. — P. 81—88. doi: 10.1249/00005768-199401000-00014.
21. Qiu C. J., Ye X. Z., Yu X. J. et al. Association between FABP2 Ala54Thr polymorphisms and type 2 diabetes mellitus risk: a HuGE review and meta-analysis // J. Cell. Mol. Med. — 2014. — Vol. 18 (12). — P. 2530—2535. doi: 10.1111/jcmm.12385.
22. Vassileva G., Huwyler L., Poirier K. et al. The intestinal fatty acid binding protein is not essential for dietary fat absorption in mice // FASEB J. — 2000. — Vol. 14. — P. 2040—2046. doi: 10.1096/fj.99-0959com.
23. Zhao T., Zhao J., Lv J., Nzekebaloudou M. Meta-analysis on the effect of the Ala54Thr polymorphism of the fatty acid-binding protein 2 gene on body mass index // Nutr Metab Cardiovasc. Dis. — 2011. — Vol. 21 (10). — P. 823—829. doi: 10.1016/j.numecd.2010.02.020.

I. R. Komir, N. Yu. Emelyanova, L. L. Peteneva

GI «L. T. Mala National Therapy Institute of NAMS of Ukraine», Kharkiv

Polymorphism of the FABP2 gene (Ala54Thr) and anthropometric, lipid and glucometabolic parameters during strengthening of physical activity

Objective — to study effects of polymorphic variants of the FABP2 gene (Ala54Thr) on the changes in anthropometric parameters and indicators of carbohydrate and lipid metabolism in individuals with different physical activity.

Materials and methods. Examinations involved 176 patients, from them 128 (72.7%) women and 48 (27.3%) men aged 37 to 57 years with low to moderate cardiovascular risk, who were observed and treated in the hospital of the L. T. Malaya Therapy National Institute. Genotyping of the polymorphism Thr54Ala 163G>A, rs179988346A>G, was carried out by polymerase chain reaction in real time using a set of reagents «SNP-EXPRESS-SHOT» («Litech»). Levels of total cholesterol and lipoprotein fractions (triglycerides, cholesterol of the lipoproteins of high and low density) were determined by enzymatic method. Glycemic level was determined by glucose oxidase method. Physical activity was assessed by the IPAQ (International Questionnaire on Long Physical Activity) questionnaire. Muscle strength was assessed using a CAMRY dynamometer, EH101. Body composition was determined by bioimpedance (weight OMRONHJ-203-EK). The

training program included 3 stages: warm-up (10 minutes), basic aerobic program (43 minutes), stretching and breathing exercises (7 minutes). SPSSIBM version 17.0 was used for statistical analysis.

Results. Analysis of anthropometric parameters showed no difference between body mass index (BMI) and bioimpedancemetry data between the groups, although there was a trend in the group with polymorphic variant AA to lower BMI ($p > 0.05$), lower percentage of adipose tissue ($p > 0.05$) and greater strength ($p > 0.05$). After 12 weeks of follow-up, there was a significant difference in the decrease of BMI, percentage of adipose tissue, caliperometry results and increased muscle strength in all groups. Analysis of lipid profile depending on the genotype of polymorphic FABP2 (Ala54Thr) revealed that carriers of the AA variant had significantly higher indices of the total cholesterol levels vs the carriers of GG variant (6.20 [5.62–7.61]; 5.09 [4.50–6.20] mmol/l. No significant difference was established for the indices of carbohydrate exchange, levels of fasting glucose and glycosylated hemoglobin (HbA1c) ($p > 0.05$). After 12 weeks of physical activity, levels of fasting glucose and HbA1c decreased, however only for AA gene FABP2 (Ala54Thr) glucose reduction was significant (from 5.72 [4.68–7.00] up to 4.65 [4.18–6.00] mmol/l ($p = 0.050$)). The analysis of genetic factors and assessment of the distribution by groups of polymorphic variants of the FABP2 gene (Ala54Thr), no significant differences in gene loci were identified.

Conclusions. The decrease in body mass index during the 12-week training program was established only in 68.5 % of patients. Carriers of the GG variant had a higher BMI throughout the study period compared to the carriers of AA. No association has been established between the weight loss and genotypes of the polymorphic locus FABP2 (Ala54Thr) against the background of physical activity.

Keywords: FABP2 gene (Ala54Thr), cholesterol, anthropometry, glucose, physical activity.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- /// Комір І.Р., Емельянова Н.Ю., Петеньова Л.Л. Поліморфізм гена FABP2(Ala54Thr) і антропометричні, ліпідні та глюкометаболічні показники під час розширення фізичних навантажень // Український терапевтичний журнал. – 2022. – № 1–2. – С. 39–51. <http://doi.org/10.30978/UTJ2022-1-39>.
- /// Komir IR, Emelyanova NYu, Peteneva LL. Polymorphism of the FABP2 gene (Ala54Thr) and anthropometric, lipid and glucometabolic parameters during strengthening of physical activity [in Ukrainian]. Ukrainian Therapeutic Journal. 2022;1–2:39-51. <http://doi.org/10.30978/UTJ2022-1-39>.

Прогнозування несприятливого перебігу серцевої недостатності у хворих із супутньою тиреоїдною патологією

Мета — визначити предиктори несприятливого перебігу серцевої недостатності (СН) з урахуванням тиреоїдного статусу хворих.

Матеріали та методи. Проведено комплексне обстеження 381 пацієнта із СН, що виникла на тлі ішемічної хвороби серця (ІХС) після інфаркту міокардію. Усі пацієнти госпіталізовані до кардіологічного відділення у зв'язку з декомпенсацією СН. Коморбідну тиреоїдну патологію (ТП) мали 57,22 % пацієнтів (92 (24,15 %) — нетоксичний зоб, 126 (33,07 %) — аутоімунний тиреоїдит). У 142 (37,3 %) хворих діагностували синдром низького рівня трийодтироніну, у 26 (6,82 %) — субклінічний гіпотиреоз. Для виділення несприятливих чинників щодо перебігу СН у хворих із супутньою ТП порівняно з пацієнтами без цієї коморбідності проведено регресійний аналіз Кокса (модель пропорційних ризиків (Cox proportional hazards model)). Побудовано графіки Каплана-Мейєра.

Результати. За даними регресійного аналізу Кокса обчислено прогностичний коефіцієнт. З огляду на значення β -коефіцієнтів змінних, залучених до моделі, побудовано рівняння регресії Кокса, за яким можна визначити ймовірність розвитку повторної госпіталізації (ПГ) у пацієнтів із СН протягом 24 міс. За результатами ROC-аналізу встановлено, що ризик ПГ пацієнтів із СН у зв'язку з декомпенсацією захворювання зростає при досягненні оптимальної точки розподілу для значення відношення ризиків (hazard risk (HR)) $> 0,104$ (чутливість — 51,61 %, специфічність — 96,47 %, $p < 0,0001$). Відношення шансів ризику ПГ протягом 2 років становило 21,60 (95 % довірчий інтервал (ДІ) 6,34–73,63), $\chi^2 = 31,543$; $p = 0,0001$). Повторно проведений ROC-аналіз виявив, що у пацієнтів із СН у поєднанні з ТП ризик ПГ у зв'язку з декомпенсацією захворювання зростає при досягненні оптимальної точки розподілу для величини $HR > 0,043$ (чутливість — 80,77 %, специфічність — 74,00 %, $p < 0,0001$). Відношення шансів ризику ПГ протягом 2 років — 11,95 (95 % ДІ 3,74–38,21), $\chi^2 = 18,35$; $p = 0,0001$). Застосування ROC-аналізу у пацієнтів із СН без ТП не дало змоги встановити вірогідне прогностичне значення HR. Проведено перевірку моделі прогнозування несприятливого плину СН у хворих із ТП на групі із 66 хворих із СН на тлі ІХС, яка не була залучена в розробку прогностичної регресійної моделі Кокса. Групи статистично значущо не відрізнялися за віком, статтю, частотою ТП і ПГ. Чутливість зазначеної величини коефіцієнта становила 86,36 %, специфічність — 78,57 %, прогностична цінність позитивного результату — 86,4 %.

Висновки. Кумулятивний ризик ПГ у пацієнтів із СН на тлі ІХС та супутньою ТП є вищим порівняно з таким у хворих без зазначеної коморбідної патології. Ризик є найвищим у пацієнтів із супутнім нетоксичним зобом. Високий ризик несприятливого перебігу СН при коморбідній ТП зумовлений наявністю синдрому низького рівня трийодтироніну. Предикторами, що зумовлюють несприятливий перебіг СН у пацієнтів із супутньою ТП, відповідно до результатів регресійного аналізу Кокса є рівень холестерину ліпопротеїдів низької густини, інтерлейкіну-4 та вільного трийодтироніну. Ризик несприятливого перебігу СН зростає при значенні HR для регресійної моделі $> 0,043$ (відношення шансів — 11,960).

Ключові слова:

серцева недостатність, нетоксичний зоб, аутоімунний тиреоїдит, повторна госпіталізація, прогноз.



С. М. Пивовар¹,
Ю. С. Рудик¹,
Л. В. Паніна²

¹ ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України», Харків

² Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Пивовар Сергій Миколайович

д. мед. н., ст. наук. співр. відділу клінічної фармакології та фармакогенетики неінфекційних захворювань

E-mail: sn_p@ukr.net

Стаття надійшла до редакції
21 квітня 2022 р.

© Український терапевтичний журнал, 2022

Середній показник поширеності серцевої недостатності (СН) становить від 1,5 до 5,5 % [29, 33]. З віком цей показник прогресивно зростає, сягаючи і 10 % серед осіб віком понад 70 років [32]. Найчастішим етіологічним чинником СН у Європі та США є ішемічна хвороба серця (ІХС), яку, за даними епідеміологічних та багатоцентрових клінічних досліджень, діагностують у 60–75 % таких хворих. Прогноз пацієнтів із клінічними виявами СН є несприятливим. Більше половини хворих помирає протягом 5 років [3, 29]. Незважаючи на успіх у вивченні патогенезу та шляхів лікування СН в останні десятиліття, ця патологія залишається однією із найтяжчих і прогностично несприятливих [1, 3, 35]. Прогнозування перебігу СН є актуальним завданням кардіології. Щоб стратифікація за групами ризику була клінічно значущою, вона має враховувати внесок різних чинників прогресування хвороби [3]. Це має велике значення при СН, оскільки пацієнти нерідко мають декілька супутніх захворювань [5]. Попри те, що ураження серця є перманентним чинником прогресування СН, важливу клінічну роль при цьому синдромі відіграють розлади інших органів, зокрема нирок, печінки, судин, скелетних м'язів, щитоподібної залози (ЩЗ), головного мозку. Зазначені порушення можуть бути наслідком існуючої коморбідності [3, 7, 25, 31]. Правильне розуміння природи і механізмів таких порушень є корисним у реалізації стратегії персоніфікованого лікування СН [3]. В Україні спостерігається зростання кількості хворих із різною патологією органів ендокринної системи, зокрема ЩЗ [6, 10].

Мета роботи — визначити предиктори несприятливого перебігу серцевої недостатності з урахуванням тиреоїдного статусу хворих.

Матеріали та методи

Проведено комплексне обстеження 381 пацієнта із СН, що виникла на тлі ІХС після інфарктного кардіосклерозу. Усі пацієнти госпіталізовані до кардіологічного відділення у зв'язку з декомпенсацією СН.

Під час дослідження дотримувалися вимог Гельсінської декларації прав людини (1964), Конференції з гармонізації належної клінічної практики (ICH GCP E6(R2), 2016) [27], Конвенції Ради Європи щодо захисту прав і гідності людини у зв'язку з використанням досягнень біології та медицини (Конвенція про права людини та біомедицину) (ETS-164), зокрема додаткового протоколу до Конвенції про біомедичні дослідження від 25.01.2005 р., та законодавства України.

Спостереження за хворими тривало 24 міс.

Діагноз СН установлювали на підставі скарг, наявності чинників судинного ризику, кардіологічного анамнезу хвороби, результатів об'єктивного обстеження, лабораторних та інструментальних досліджень. При діагностиці СН та формуванні клінічних груп використовували класифікацію Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA, 1964) з урахуванням рекомендацій Асоціації кардіологів України та Української асоціації фахівців із серцевої недостатності (2017) [2, 9] і рекомендацій Європейського товариства кардіологів (2016) [32].

Ішемічну хворобу серця діагностували на підставі клінічних та електрокардіографічних критеріїв відповідно до рекомендацій експертів ВООЗ і Європейського товариства кардіологів, стандартів діагностики та лікування Асоціації кардіологів України, наказу МОЗ України № 152 від 02.03.2016 р. «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Стабільна ішемічна хвороба серця»».

Нетоксичний зоб діагностували за ультразвуковими критеріями [16] за відсутності лабораторних ознак порушення функції ЩЗ та підвищеного титру антитіл до тиреоїдної пероксидази (АТ-ТПО) і тиреоглобуліну (АТ-ТГ) [24]. Діагноз аутоімунного тиреоїдиту (АІТ) установлювали за стандартними критеріями [4, 30].

Синдром низького рівня трийодтироніну (СНТ₃) діагностували як стан, за якого рівень вільного трийодтироніну (Т_{3в}) є меншим за нижню межу норми (2,5 пмоль/л) при нормальних рівнях вільного тетраіодтироніну (Т_{4в}) і тиреотропного гормону (ТТГ) [19, 33, 24]. Субклінічний гіпотиреоз (СКГ) — при рівні ТТГ від 4,0 до 9,9 мМО/л на тлі нормального вмісту Т_{4в} і Т_{3в} [14, 36].

Популяція пацієнтів із СН представлена переважно чоловіками (68,00 %) середнього віку з II (41,20 %) та III (48,82 %) функціональним класом за NYHA. У 62,73 % фракція викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ) була нижче за 40,00 %. У 33,24 % хворих діагностовано II тип діастолічної дисфункції ЛШ.

Коморбідну тиреоїдну патологію (ТП) мали 57,22 % пацієнтів із СН, з них 92 (24,15 %) — нетоксичний зоб (НЗ), 126 (33,07 %) — АІТ. У 142 пацієнтів (37,3 %) діагностували СНТ₃, у 26 (6,82 %) — субклінічний гіпотиреоз.

До контрольної групи залучено 55 практично здорових волонтерів з медіаною віку — 57,0 [52,0–65,0], з них у 28 визначили поліморфізми генів системи β-адренорецепції.

Пацієнти з СН не відрізнялися від контрольної групи за розподілом статі та віком.

Для дослідження лабораторних параметрів забір крові проводили вранці натще із ліктьової вени у поліетиленові пробірки («Епіндорф»). Для отримання сироватки пробірки з кров'ю інкубували протягом 30 хв за температури $+37^{\circ}\text{C}$. Відшаровували від стінки пастерівською піпеткою згусток, що утворювався, та інкубували за температури $+4^{\circ}\text{C}$ протягом 1 год для ретракції згустка. Переносили сироватку у скляні пробірки, центрифугували протягом 15 хв при 1500 об./хв, відокремлювали супернатант і розливали у пробірки «Епіндорф». Зберігали зразки за температури -20°C .

Біохімічне дослідження передбачало визначення рівня загального холестерину (ЗХС) та холестерину ліпопротеїдів високої густини (ХС ЛПВГ) у сироватці крові, стабілізованій гепарином, пероксидазним методом з використанням набору реактивів «Cholesterol Liquicolor» фірми «Human» (Німеччина). Вміст тригліцеридів визначали ферментативним колориметричним методом з використанням набору реактивів «Triglycerides GPO» фірми «Human» (Німеччина).

Для визначення сироваткового рівня ТТГ (норма — 0,3–4,0 мМО/л), $T_{3\text{в}}$ (норма — 2,5–5,8 пмоль/л) і $T_{4\text{в}}$ (норма — 10–25 пмоль/л) використовували набори реактивів («ТТГ-ІФА», «вТ4-ІФА», «вТ3-ІФА», «Хема», Україна). Визначення рівня реверсивного трийодтироніну ($T3\text{r}$) (норма — 90–350 пг/мл) проводили за допомогою реактиву «RT3 — Elisa kit» («Elabscience», Китай).

Сироватковий рівень N-термінального фрагмента попередника мозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP) (норма < 125 пг/мл) визначали за допомогою реактиву «Elisa kit», фактора некрозу пухлин α (ФНП- α) (норма $< 6,0$ пг/мл), інтерлейкіну (ІЛ)-1 α (норма < 11 пг/мл), ІЛ-4 (норма < 4 пг/мл), ІЛ-6 (норма < 10 пг/мл) — за допомогою наборів реактивів «А-8756», «А-8766», «А-8754», «А-8768» («Вектор Бест»). Для визначення титрів АТ-ТПО (норма < 34 МО/мл) і АТ-ТГ (норма < 115 МО/мл) використовували набори реактивів АТ-ТПО-ІФА та ТироїдІФА-атТГ-1 («Хема», Україна). Імуноферментні дослідження проводили за допомогою напівавтоматичного імуноферментного аналізатора «Immunochem-2100» (High Technology, США).

Електрокардіографію у стані спокою реєстрували у 12 стандартних відведеннях за допомогою електрокардіографа «ECG600G» CI1304100021 (Китай), ехокардіографію проводили за стандартною методикою [18, 26] з використанням ультразвукового апарата GE «Vivid-3» (№ 6009) (США).

Ультразвукове дослідження ЩЗ виконували за допомогою ультразвукового датчика 7,5 МГц. Оцінювали розмір залози, наявність вогнищевих утворень, їх локалізацію, розмір, ехогенність (вузли дифузні (нормо-, гіпер- і гіпогенні) анехогенні кісти), внутрішню структуру (гомогенні або гетерогенні), контур (чіткий, гладенький або розмитий, нерегулярний), розмір кальцифікатів (мікрокальцифікати або макрокальцифікати), васкуляризацію всієї пульпи і вогнищеві зміни (за допомогою кольорового доплера) [15]. Після ультразвукової візуалізації ЩЗ обстежували зони регіонального лімфовідтоку (за ходом судинно-нервових пучків ший) від верхньої третини ший до надключичних ділянок з обох боків, а також верхній відділ середостіння вище за дугу аорти для заперечення метастатичного ураження лімфатичних вузлів [13]. У разі підозри на злоякісне новоутворення ЩЗ хворих не залучали у дослідження, а рекомендували проведення тонкогільової біопсії новоутворення.

Лікування пацієнтів із СН, ІХС, нетоксичним зобом і АІТ проводили згідно з галузевими стандартами, регламентованими наказом МОЗ України № 436 від 03.07.2006 р. (зі змінами і доповненнями, внесеними наказом МОЗ України № 384 від 24.05.2012 р.) «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Кардіологія», № 152 від 02.03.2016 р. «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Стабільна ішемічна хвороба серця», № 356 від 22.05.2009 р. «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Ендокринологія» та з урахуванням рекомендацій Європейського товариства кардіологів (2016) [32], Асоціації кардіологів України та Української асоціації фахівців із СН (2017) [2], Американської тиреоїдної асоціації «Настанова з діагностики та лікування дорослих із вузлами ЩЗ та з диференційованим раком ЩЗ» (2015) [20] та «Ведення хворих з гіпотиреозом» (2014) [23], «Ведення хворих з тиреоїдитами» (2018), рекомендації Європейської тиреоїдної асоціації «Діагностика та лікування ендемогенного субклінічного гіпотиреозу» (2015) [14].

За показаннями (клінічний гіпотиреоз на тлі АІТ та підвищення титру АТ-ТПО і АТ-ТГ на тлі АІТ) 109 (28,61 %) пацієнтів на момент залучення в дослідження приймали левотироксин в індивідуально підібраних дозах протягом не менше року з досягненням еутиреоїдного стану.

Із β -адреноблокаторів хворим призначали біспролол у початковій (мінімальній) дозі у стаціонарі після стабілізації їх стану з титруванням

щонайменше через 14 днів [32]. Після виписки пацієнтам рекомендували візити до лікаря для титрування препарату.

Упродовж наступних двох років один раз на 3 міс проводили телефонне опитування (за потреби — візит до лікаря в Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України, де хворих дообстежували та коригували терапію). У міжвізитний період пацієнти перебували під наглядом кардіолога та ендокринолога за місцем проживання. Через 24 міс після першого візиту проводили повторне обстеження з використанням лабораторних та інструментальних методів дослідження (за зазначеними показниками).

Під час дослідження враховували наявність повторної госпіталізації (ПГ) або необхідність у внутрішньовенному застосуванні петлевих діуретиків з приводу декомпенсації СН, а також смертність. За цими показниками визначали комбіновану кінцеву точку.

Протягом 24 міс спостереження після виписки 109 (28,61 %) хворих продовжували приймати левотироксин в індивідуально підібраних дозах під контролем рівня ТТГ і $T_{3\text{в}}$. Хворі продовжували спостерігатися в ендокринолога. У разі розвитку ятрогенного субклінічного гіпертиреозу дозу левотироксину знижували та контролювали концентрацію зазначених гормонів.

Статистичну обробку даних здійснювали за допомогою рекомендованих для медико-біологічних досліджень методик, що відповідають критеріям доказової медицини [8]. Результати дослідження оброблено із застосуванням статистичного пакета програми IBM®SPSS® Statistics, 20.0 та MedCalc, 16.4 (free version). Аналіз нормальності розподілу показників виконували за допомогою критерію Шапіро—Уїлка. Дані наведені як середнє арифметичне значення (M) і стандартне відхилення (SD) (у разі нормального розподілу) або як медіана (Me) та міжквартильний діапазон [25—75] (якщо розподіл даних відрізнявся від нормального). Кількісні показники порівнювали за допомогою непарного Т-тесту або непараметричного критерію (Манна—Уїтні). Для проведення парних порівнянь рівнів показників у групах застосовували парний критерій

Вілкоксона. Різницю за частотами ознак у групах оцінювали за критерієм χ^2 Пірсона. Для виявлення предикторів несприятливого перебігу СН, а саме ПГ у зв'язку з декомпенсацією захворювання, використовували регресійний аналіз. Для виділення несприятливих чинників щодо перебігу СН у хворих із супутньою ТП порівняно з пацієнтами без цієї коморбідності проведено регресійний аналіз Кокса (модель пропорційних ризиків (Cox proportional hazards model)). Будували графіки Каплана—Мейєра [17]. Різницю між значеннями вважали статистично вірогідною за умови $p < 0,05$.

Результати та обговорення

Для оцінки кумулятивного ризику ПГ з приводу декомпенсації СН побудовано криві Каплана—Мейєра для пацієнтів, розділених у групи залежно від наявності супутньої ТП.

Аналіз продемонстрував, що пацієнти із СН на тлі ІХС із супутньою ТП мають більшу ймовірність ПГ протягом 24 міс спостереження порівняно з хворими без ТП (40,4 та 16,6 %, відповідно; відносний кумулятивний ризик (RR) — 2,78 (1,91—4,05) (табл. 1). Середній час розвитку події у групі із ТП становив ($17,3 \pm 0,6$) міс, у хворих без цієї коморбідності — ($22,3 \pm 0,4$) міс.

Пацієнтів із СН розділили на дві групи залежно від наявності СНТ₃. Побудовано криві Каплана—Мейєра. Установлено, що пацієнти із СН та супутнім СНТ₃ (незалежно від виду ТП) мають більшу ймовірність ПГ з приводу декомпенсації патології серця протягом 24 міс спостереження порівняно з хворими без синдрому периферійного дистереоїдизму (78,4 і 12,5 % відповідно; RR 45,05 (27,37—74,14) (табл. 2).

У подальшому дані пацієнтів із СНТ₃ були вилучені зі статистичного аналізу. Решту пацієнтів із СН розділили на дві групи залежно від наявності ТП. Аналіз не виявив статистично значущої різниці за ймовірністю ПГ з приводу декомпенсації СН між групами хворих з та без супутньої ТП (без СНТ₃) (табл. 3).

Далі пацієнтів із СН розділили на три групи. До 1-ї зараховано хворих без супутньої ТП, до 2-ї — пацієнтів, які мали НЗ, до 3-ї групи — пацієнтів

Таблиця 1. Зведення випадків та час кумулятивного ризику у пацієнтів із серцевою недостатністю залежно від наявності супутньої тиреоїдної патології

Група	Подія (ПГ)	Цензуровані дані	Разом	Час, міс ($M \pm SD$)	Час 50 % імовірності
СН без ТП	27 (16,6 %)	136 (83,4 %)	163	$22,3 \pm 0,4$	—
СН з ТП	88 (40,4 %)	130 (59,9 %)	218	$17,3 \pm 0,6$	—
Усього	115 (30,2 %)	266 (70,0 %)	381	$19,4 \pm 0,4$	—

$\chi^2 = 28,402$; $p < 0,0001$.

Таблиця 2. Зведення випадків та час кумулятивного ризику пацієнтів із серцевою недостатністю за наявності синдрому низького рівня трийодтироніну

Група	Подія (ПГ)	Цензуровані дані	Разом	Час, міс (M ± SD)	Час 50 % імовірності*
СН без СНТ ₃	35 (12,5 %)	244 (87,5 %)	279	22,6 ± 0,3	–
СН з СНТ ₃	80 (78,4 %)	22 (21,8 %)	102	10,8 ± 0,8	6,0 [5,0—12,0]
Усього	115 (30,2 %)	266 (69,8 %)	381	19,4 ± 0,4	–

$\chi^2 = 224,283$; $p < 0,0001$.

*Медіана та 95 % довірчий інтервал.

Таблиця 3. Зведення випадків та час кумулятивного ризику у пацієнтів із серцевою недостатністю залежно від наявності супутньої тиреоїдної патології (при вилученні пацієнтів із синдромом низького рівня трийодтироніну)

Група	Подія (ПГ)	Цензуровані дані	Разом	Час, міс (M ± SD)	Час 50 % імовірності
СН без ТП	20 (13,6 %)	127 (86,4 %)	174	22,7 ± 0,3	–
СН з ТП	15 (11,4 %)	117 (88,6 %)	132	22,4 ± 0,4	–
Усього	35 (12,5 %)	244 (87,5 %)	279	22,6 ± 0,3	–

$\chi^2 = 0,167$; $p = 0,683$.

Таблиця 4. Зведення випадків та час кумулятивного ризику у пацієнтів із серцевою недостатністю залежно від виду супутньої тиреоїдної патології

Група	Подія (ПГ)	Цензуровані дані	Разом	Час, міс (M ± SD)	Час 50 % імовірності*
СН без ТП	27 (16,6 %)	136 (83,4 %)	163	22,3 ± 0,4	–
СН з НЗ	51 (55,4 %)	41 (44,6 %)	92	14,5 ± 1,0	13,0 [12,0—16,0]
СН з АІТ	35 (32,4 %)	73 (67,6 %)	108	18,8 ± 0,8	–
Усього	113 (31,1 %)	250 (68,9 %)	363	19,3 ± 0,4	–

$\chi^2 = 53,28$; $p < 0,0001$. Для тренду: $\chi^2 = 12,33$; $p = 0,0005$.

*Медіана та 95 % довірчий інтервал.

Таблиця 5. Зведення випадків та час кумулятивного ризику у пацієнтів із серцевою недостатністю залежно від виду супутньої тиреоїдної патології (при вилученні хворих із синдромом низького рівня трийодтироніну)

Група	Подія (ПГ)	Цензуровані дані	Разом	Час, міс (M ± SD)	Час 50 % імовірності
СН без ТП	20 (13,6 %)	127 (86,4 %)	147	22,7 ± 0,3	–
СН з НЗ	9 (21,4 %)	33 (78,67 %)	42	21,0 ± 0,9	–
СН з АІТ	5 (6,8 %)	69 (93,3 %)	74	23,1 ± 0,4	–
Усього	34 (12,9 %)	229 (87,1 %)	263	22,6 ± 0,3	–

$\chi^2 = 1,06$; $p = 0,304$.

з АІТ, які до залучення в дослідження приймали левотироксин. Хворих з АІТ без застосування левотироксину не залучали до аналізу через малу чисельність групи ($n < 30$). Установлено, що пацієнти із СН та супутнім АІТ мають більшу ймовірність ПГ з приводу декомпенсації патології серця протягом 24 міс спостереження порівняно з пацієнтами із СН без ТП (32,4 і 16,6 % відповідно; RR 2,25 (1,47—3,46)), а особи із СН та супутнім НЗ — порівняно із пацієнтами із СН без ТП (55,4 та 16,6%; RR 4,72 (2,91—7,67)) та особами із супутнім АІТ (55,4 і 32,4; RR 2,10 (1,23—3,57) (табл. 4).

Після вилучення із груп пацієнтів, які мали СНТ₃, не виявлено статистично значущої різниці за кумуляцією ризику ПГ залежно від виду тиреоїдної патології (табл. 5).

Таким чином, кумулятивний ризик ПГ у пацієнтів із СН на тлі ІХС із супутньою ТП є вищим порівняно з хворими без коморбідної патології. Ризик є найвищим у хворих із супутнім НЗ. Високий ризик несприятливого перебігу СН при коморбідній ТП зумовлений наявністю СНТ₃, який поширений серед пацієнтів із цією патологією ЩЗ.

Для медичної практики важливе значення має рання оцінка прогнозу пацієнта, своєчасне виявлення чинників ризику для корекції медикamentозної чи інтервенційної стратегії лікування, що може запобігти розвитку ускладнень.

При статистичному аналізі обрано:

- змінною, що кодувала перебіг СН (кінцева точка), ПГ;
- змінною часу — термін, коли у кожного пацієнта була досягнута кінцева точка (ПГ);
- стратифікатором — змінну, що кодувала наявність чи відсутність у хворого супутньої коморбідної ТП;
- коваріантами (можливими предикторами) було вибрано 45 змінних (дані анамнезу, показники клінічного аналізу крові та ліпідограми, концентрація цитокінів у крові, ТТГ і гормонів ЩЗ, поліморфізми генів β -адренорецепції).

Регресійний аналіз із покроковим залученням параметрів відібрав для прогностичної моделі такі показники: ФВ ($\beta = -0,195$; $p = 0,032$), значення індексу маси тіла ($\beta = +0,234$; $p = 0,004$), сироватковий рівень $T_{3\alpha}$ ($\beta = -0,592$; $p = 0,0001$) та ІЛ-4 ($\beta = +0,122$; $p = 0,122$). Модель була стабільна, про що свідчить значення $F = 12,531$ ($p = 0,0001$) (табл. 6).

Наступним етапом була спроба моделювання несприятливого перебігу СН з урахуванням чинника наявності коморбідної ТП.

Для виявлення предикторів несприятливого перебігу СН, а саме ПГ у зв'язку з декомпенсацією захворювання, проведено регресійний аналіз Кокса, який також називають моделлю пропорційних ризиків (Cox proportional hazards model), що вивчає залежність часу розвитку визначеної кінцевої точки (ПГ) від незалежних змінних [12]. Зазначений напівпараметричний метод передбачає прогнозування ризику настання події (відношення ризиків, hazard risk (HR)) для даного об'єкта і оцінює вплив незалежних змінних на ризик. При цьому ризик настання події є функцією, залежною від часу, і виявляє імовірність настання події для об'єктів з групи ризику [28]. Історично склалося так, що зазначений метод найчастіше асоціюється з аналізом імовірності летального наслідку, але у медицині під подією можуть розглядатися також одужання, рецидив захворювання та будь-які результати, які становлять інтерес для вивчення щодо часу їх виникнення [22].

У регресійному аналізі Кокса важливим є три види показників: результат, період спостереження, предиктори. Якщо дослідника цікавлять лише результат і предиктори, то можна скористатися для аналізу методом логістичної регресії [11]. При зацікавленості в оцінці результату щодо часу

Таблиця 6. Параметри, залучені до регресійної моделі та значення коефіцієнтів

Змінна	$B \pm m$	B	p
C (константа)	$1,520 \pm 0,363$	NA	0,0001
ФВ ЛШ, %	$-0,147 \pm 0,068$	-0,195	0,032
Індекс маси тіла, $\text{кг}/\text{м}^2$	$0,026 \pm 0,009$	0,234	0,004
$T_{3\alpha}$, пмоль/л	$-0,315 \pm 0,049$	-0,592	0,0001
ІЛ-4, пг/мл	$0,037 \pm 0,024$	0,122	0,122

$F = 12,531$; $p = 0,0001$.

Таблиця 7. Кроки регресійного аналізу Кокса та значення коефіцієнтів моделі

Крок	-2 Log правдоподібності (G)*	Загальний результат	
		χ^2	p
1	37,935	11,119	0,001
2	35,788	13,250	0,001
3	31,740	16,360	0,001

* Початкове значення коефіцієнта G = 46,412.

можна провести аналіз методом Каплана-Мейєра або побудови таблиць дожиття [11]. У регресійному аналізі Кокса можна оцінити вплив багатьох предикторів на результат з урахуванням періоду спостереження [12].

Із 381 хворого, залученого у дослідження, утворили дві групи. До 1-ї потрапили 115 пацієнтів, які мали протягом двох років ПГ з приводу декомпенсації СН, у 88 з них діагностовано супутню ТП, до 2-ї групи — 266 пацієнтів із СН, які не мали протягом двох років ПГ з приводу декомпенсації, із них 130 були із супутньою ТП.

Використовували покроковий метод залучення змінних за значенням критерію Вальда. Кроки аналізу, які застосувала статистична програма, наведено у табл. 7. Значення індексу G (-2 Log) для моделі без предикторів (базова модель) — 46,412.

Під час I кроку до моделі залучено одну незалежну змінну « $T_{3\alpha}$ ». Значення індексу G зменшилося до 37,935, величина χ^2 становила 11,11 ($p = 0,001$), що не дає змоги прийняти нульову гіпотезу, відповідно предиктор ($T_{3\alpha}$) поліпшував прогностичну здатність моделі.

Під час II кроку побудови моделі додатково залучено ІЛ-4 (табл. 8). Це спричинило подальше зниження значення індексу G (до 35,788) і зростання величини χ^2 до 13,250 ($p = 0,001$). Під час III кроку до моделі (додатково до двох зазначених змінних) залучено холестерин ліпопротеїдів низької густини (ХС ЛПНГ). Це зумовило зниження величини індексу G до 31,740 та зростання значення χ^2 до 16,360 ($p = 0,001$).

Таблиця 8. Змінні, залучені до моделі та коефіцієнти

Крок	Змінна	β	Критерій Вальда	p	Exp(B) (95 % ДІ)
1	T _{зв}	-1,427 ± 0,498	8,211	0,004	0,240 (0,090—0,637)
2	ІЛ-4	0,209 ± 0,119	3,076	0,079	1,233 (0,976—1,558)
	T _{зв}	-1,637 ± 0,538	9,243	0,002	0,195 (0,068—0,559)
3	ХС ЛПНГ	0,575 ± 0,287	4,022	0,045	1,776 (1,013—3,115)
	ІЛ-4	0,307 ± 0,148	4,285	0,038	1,359 (1,016—1,816)
	T _{зв}	-2,141 ± 0,670	10,203	0,001	0,117 (0,032—0,437)

ДІ — довірчий інтервал.

Таблиця 9. Кореляційна матриця регресійних коефіцієнтів

	ХС ЛПНГ	ІЛ-4
ІЛ-4	0,308	—
T _{зв}	-0,508	-0,601

Таким чином, до моделі було відібрано значення ХС ЛПНГ ($\beta = +0,575$; $p = 0,045$), ІЛ-4 ($\beta = +0,307$; $p = 0,038$), T_{зв} ($\beta = -2,141$; $p = 0,001$) (див. табл. 8).

Згідно з кореляційним матриксом виявлено кореляції слабкої (0,2—0,5) та середньої (0,5—0,7) сили (табл. 9). Не виявлено залежностей великої сили ($r > 0,7$), що дає змогу використати зазначені показники.

З графіків (рисунок) кумулятивного виживання (імовірності, що ПГ протягом 24 міс не буде) і кумулятивного ризику ПГ протягом періоду спостереження залежно від наявності ТП, видно, що прогноз є сприятливішим для пацієнтів без ТП.

На наступному етапі дослідження за даними регресійного аналізу Кокса зроблено спробу обчислити прогностичний коефіцієнт.

Формула, яка описує ризик настання події (HR) для і-го об'єкта, має вигляд:

$$HR = \frac{h_i(t)}{h_0(t)} = \exp(\beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_i x_i),$$

де $h_i(t)$ — ризик для і-го об'єкта; $h_0(t)$ — базовий ризик, однаковий для усіх об'єктів; x_i — чинник ризику прогресування захворювання; β_i — коефіцієнт регресії.

З огляду на значення β -коефіцієнтів змінних, залучених до моделі, побудували рівняння регресії Кокса, за яким можна визначити ймовірність розвитку ПГ у пацієнтів із СН протягом 24 міс:

$$HR = \exp(-2,141 \cdot T_{зв} + 0,575 \cdot \text{ХС ЛПНГ} + 0,307 \cdot \text{ІЛ-4}).$$

Розраховано величину HR для кожного хворого, залученого до аналізу.

За даними ROC-аналізу встановлено, що ризик ПГ пацієнтів із СН ($n = 299$) у зв'язку з декомпенсацією захворювання зростає при досягненні оптимальної точки розподілу (cut-off value) для

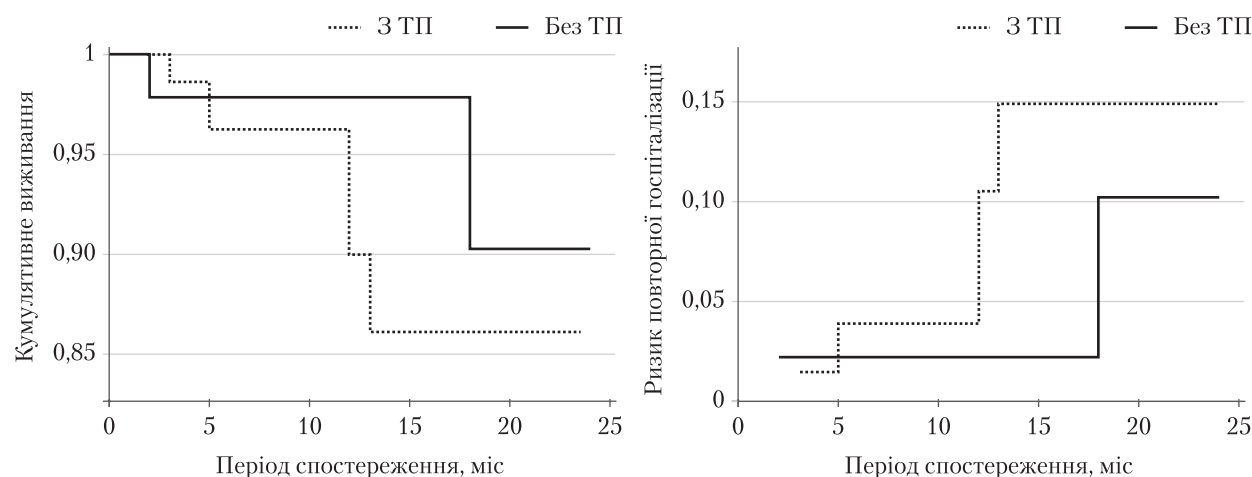


Рисунок. Криві Каплана—Мейєра кумулятивного виживання (імовірності, що повторної госпіталізації протягом 24 міс не станеться) та кумулятивного ризику повторної госпіталізації протягом періоду спостереження залежно від наявності тиреоїдної патології ($p = 0,001$)

величини $HR > 0,104$ (площа під кривою (AUC) 0,796 (0,711–0,865), чутливість – 51,61 %, специфічність – 96,47 %, $p < 0,0001$).

Аналіз продемонстрував, що пацієнти із СН, у яких значення $HR > 0,104$, мали вищий ризик ПГ протягом 2 років порівняно з таким при $HR \leq 0,104$ (відношення шансів (ВШ) – 21,60 (6,34–73,63), $\chi^2 = 31,543$; $p = 0,0001$). Повторно проведений ROC-аналіз установив, що у пацієнтів із СН та супутньою ТП ($n = 175$) ризик ПГ у зв'язку з декомпенсацією захворювання зростає при досягненні оптимальної точки розподілу для величини $HR > 0,043$ (AUC 0,828 (0,724–0,905), чутливість – 80,77 %, специфічність – 74,00 %, $p < 0,0001$).

Пацієнти із СН із супутньою ТП, у яких значення $HR > 0,043$, мали вищий ризик ПГ протягом 2 років порівняно з таким при $HR \leq 0,043$ (ВШ 11,95 (3,74–38,21), $\chi^2 = 18,35$; $p = 0,0001$). Застосування ROC-аналізу у групі осіб із СН без супутньої ТП ($n = 124$) не дало змоги встановити вірогідне прогностичне значення індексу HR (точка розподілу $> 0,0034$, AUC 0,594 (0,428–0,746), чутливість – 100 %, специфічність – 25,71 %, $p = 0,466$).

Таким чином, предикторами, що зумовлюють несприятливий перебіг СН у хворих із супутньою ТП, за результатами регресійного аналізу Кокса є рівень ХС ЛПНГ, ІЛ-4 і $T_{3в}$. У пацієнтів із СН та супутньою ТП ризик ПГ зростає при значенні $HR > 0,043$ (ВШ 11,95 (3,74–38,21), $p = 0,0001$).

Проведено перевірку моделі прогнозування несприятливого перебігу СН у хворих із ТП на групі із 66 пацієнтів, вилучених із когорти, в якій було розраховано прогностичну регресійну модель Кокса (формула 2). Зазначені групи не відрізнялися статистично значущо за віком, статтю, частотою ТП і ПГ (табл. 10). Хворих групи перевірки розподілили на дві підгрупи: перша – 25 (37,9 %) пацієнтів, що мали протягом двох років ПГ з приводу декомпенсації СН, із них 22 пацієнти були із супутньою ТП, друга – 41 (62,1 %) особа із СН, котрі не мали протягом двох років ПГ з приводу декомпенсації, у 14 із них діагностовано супутню ТП.

Аналіз продемонстрував, що пацієнти із СН, у яких значення $HR > 0,104$, мали вищий ризик ПГ протягом 2 років порівняно з таким при $HR \leq 0,104$ (ВШ 3,81 (1,27–11,45), χ^2 (Мантель-Хенцель) = 4,965; $p = 0,030$). Чутливість становила 48,0 %, специфічність – 80,49 %, прогностична цінність позитивного результату – 60,0 % (табл. 11).

Пацієнти із СН та супутньою ТП, у яких значення $HR > 0,043$, мали вищий ризик ПГ протягом 2 років порівняно з таким при HR

Таблиця 10. Характеристика груп пацієнтів із серцевою недостатністю ($n = 365$)

Показник	Формування моделі ($n = 299$)	Перевірка моделі ($n = 66$)	p
Вік, роки	58,00 [54,00–67,00]	58,00 [53,75–67,00]	$> 0,05$
Жінки	88 (29,4 %)	22 (33,3 %)	$> 0,05$
Чоловіки	211 (70,6 %)	44 (66,7 %)	
ТП	175 (58,5 %)	36 (54,5 %)	$> 0,05$
ПГ	87 (29,1 %)	25 (37,9 %)	$> 0,05$

Таблиця 11. Залежність частоти повторної госпіталізації від значення HR (0,104)

Показник	$HR \leq 0,104$ ($n = 46$)	$HR > 0,104$ ($n = 20$)
Без ПГ	33 (71,7 %)	8 (40,0 %)
З ПГ	13 (28,3 %)	12 (60,0 %)

$\chi^2 = 4,965$; $p = 0,030$.

Таблиця 12. Залежність частоти повторної госпіталізації від значення HR (0,043)

Показник	$HR \leq 0,043$ ($n = 14$)	$HR > 0,043$ ($n = 22$)
Без ПГ	11 (78,6 %)	3 (13,6 %)
З ПГ	3 (21,4 %)	19 (86,4 %)

$\chi^2 = 12,570$; $p = 0,0001$.

$\leq 0,043$ (ВШ 23,22 (3,98–135,55), χ^2 (Мантель-Хенцель) = 12,221; $p = 0,0001$, OR (ln) – 3,15 (1,38–4,91). Чутливість – 86,36 %, специфічність – 78,57 %, прогностична цінність позитивного результату – 86,4 % (табл. 12).

Отримані дані свідчать про можливість використання даної системи прогнозування несприятливого перебігу СН у хворих із супутньою ТП.

Таким чином, на основі багатофакторного регресійного аналізу пропорційних ризиків Кокса розроблено прогностичну модель імовірності ПГ пацієнтів із СН на тлі ІХС та супутньої ТП з урахуванням сироваткових рівнів T_3 ($\beta = -2,141$), ХС ЛПНГ ($\beta = +0,575$) та ІЛ-4 ($\beta = +0,307$). Доведено, що ризик несприятливого перебігу СН зростає при значенні HR для даної моделі $> 0,043$ (ВШ 11,960).

Висновки

Кумулятивний ризик повторної госпіталізації у хворих із серцевою недостатністю на тлі ішемічної хвороби серця із супутньою тиреоїдною патологією є вищим порівняно з таким у хворих

без зазначеної коморбідної патології. Ризик є найвищим у пацієнтів із супутнім нетоксичним зобом. Високий ризик несприятливого перебігу серцевої недостатності при коморбідній тиреоїдній патології зумовлений наявністю синдрому низького рівня трийодтироніну.

Предикторами, що зумовлюють несприятливий перебіг серцевої недостатності у хворих із супутньою тиреоїдною патологією, відповідно до регресійного аналізу Кокса, є рівень холестерину ліпопротеїдів низької густини, інтерлейкіну-4 та вільного трийодтироніну.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція та дизайн дослідження, збір, аналіз та інтерпретація даних, написання статті — С. П.; редагування — Ю. Р., Л. П.

Ризик несприятливого перебігу серцевої недостатності зростає при значенні HR для регресійної моделі $> 0,043$ (ВІШ 11,960).

Перспективи подальших досліджень. Оскільки дослідження обмежене невеликою кількістю хворих та малим періодом спостереження, це зменшує потужність статистичних даних. Результати подальших досліджень, імовірно, дадуть змогу точніше стратифікувати групи пацієнтів з несприятливим перебігом серцевої недостатності та оптимізувати індивідуальну терапевтичну програму.

Список літератури

- Березин Е. А. Перспективные направления медикаментозного лечения острой и хронической сердечной недостаточности // Серцева недостатність та коморбідні стани. — 2018. — № 1. — С. 5—17.
- Воронков Л. Г., Амосова К. М., Дзяк Г. В. та ін. Рекомендації Асоціації кардіологів України з діагностики, лікування хронічної серцевої недостатності. — К.; 2017. — 68 с.
- Воронков Л. Г., Ляшенко А. В., Ткач Н. А. Хронічна серцева недостатність як мультиморбідний стан // Укр. кардіол. журн. — 2019. — № 4. — С. 90—101.
- Гончарова О. А. Автоімунний тиреоїдит. — Харків, 2014. — 60 с.
- Ковальова О. М. Семантический анализ и клиническое значение коморбидности и мультиморбидности // Укр. тер. журн. — 2019. — № 2. — С. 79—86.
- Опарин А. А., Яранцева Н. А. Роль тиреоидных гормонов в формировании моторно-секреторных нарушений у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью с сопутствующим аутоиммунным тиреоидитом // Современная гастроэнтерология. — 2018. — № 4. — С. 25—29.
- Плиговка В. Н., Фадеев Г. Д. Влияние бессимптомной гиперурикемии на метаболические показатели и толщину комплекса интима у больных гипертонической болезнью с ожирением и гипопункцией щитовидной железы // Вісник проблем біології і медицини. — 2014. — № 4. — С. 177—182.
- Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica. — М.; 2006. — 312 с.
- Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування / За ред. В. М. Коваленка, М. І. Лутая, Ю. М. Сіренка, О. С. Сичова. — 4-те вид., переробл. і доповн. — К.: МОРІОН, 2020. — 240 с.
- Ткачук Н. П., Шеремет М. І. Оцінка маркерів проліферації та апоптозу у хворих на післяопераційний рецидивний зоб // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. — 2019. — № 2. — С. 40—46.
- Холматова К. К., Гржибовский А. М. Применение анализа дожития в здравоохранении // Наука и здравоохранение. — 2017. — № 5. — С. 5—28.
- Шарашова Е. Е., Холматова К. К., Горбатова М. А., Гржибовский А. М. Применение регрессии Кокса в здравоохранении с использованием пакета статистических программ SPSS // Наука и здравоохранение. — 2017. — № 6. — С. 5—27.
- Шилин Д. Е. Клинические аспекты ультразвуковой диагностики заболеваний щитовидной железы // SonoAce International. — 2001. — № 8. — С. 3—10.
- Biondi B., Bartalena L., Cooper D. S., Hegedus L., Laurberg P., Kahaly G. J. The 2015 European Thyroid Association Guidelines on Diagnosis and Treatment of Endogenous Subclinical Hyperthyroidism // Eur. Thyroid J. 2015. — Vol. 4. — P. 149—163. doi: 10.1159/000438750.
- Biondi B., Cooper D. S. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction // Endocr. Rev. — 2008. — Vol. 29. — P. 76—131. doi: 10.1210er.2006-0043.
- Cooper D. S., Doherty G. M., Haugen B. R. et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer // Thyroid. — 2009. — Vol. 19(11). — P. 1167—1214. doi: 10.1089/thy.2009.0110.
- Dretzke J., Ensor J., Bayliss S. et al. Methodological issues and recommendations for systematic reviews of prognostic studies. an example from cardiovascular disease // Syst. Rev. — 2014. — Vol. 3. — P. 140. doi: 10.1186/2046-4053-3-140.
- Feigenbaum H. Echocardiographic evaluation of left ventricular function: beyond ejection fraction // J. Cardiol. — 2006. — Vol. 48(4). — P. 175—182.
- Gao R., Liang J. H., Wang L. et al. Low T3 syndrome is a strong prognostic predictor in diffuse large B cell lymphoma // British Journal of Haematology. — 2017. — Vol. 177. — P. 95—105. doi: 10.1111/bjh.14528.
- Haugen B. R., Alexander E. K., Bible K. C. et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer // Thyroid. — 2016. — Vol. 26(1). — P. 1—133. doi: 10.1089thy.2015.0020.
- Hayashi T., Hasegawa T., Kanzaki H. et al. Subclinical hypothyroidism is an independent predictor of adverse cardiovascular outcomes in patients with acute decompensated heart failure // ESC. Heart Fail. 2016. — Vol. 3(3). — P. 168—176. doi: 10.1002/ehf2.12084.
- Hosmer J. R., Lemeshow S. Applied survival analysis. regression modeling of time to event data. — New York: John Wiley & Sons, 1999. — 416 p.
- Jonklaas J., Bianco A. C., Bauer A. J. et al. Guidelines for the Treatment of Hypothyroidism. Prepared by the American Thyroid Association. Task Force on Thyroid Hormone Replacement // Thyroid. — 2014. — Vol. 24(14). — P. 1670—1750. doi: 10.1089thy.2014.0028.
- Knobel M. Which is the ideal treatment for benign diffuse and multinodular non-toxic goiters? // J. Endocrinol. Invest. — 2016. — Vol. 39. — P. 357—373. doi: 10.1007/s40618-015-0391-7.
- Kolesnikova E., Potapenko A. Effect of the cardiometabolic risk factors on vascular aging in patients with non-alcoholic fatty liver disease concomitant with subclinical hypothyroidism // Georgian Medical News. — 2017. — N 9. — P. 69—75.
- Lang R. M., Bierig M., Devereux R. B. et al. Recommendations for chamber quantification. American Society of Echocardiography's Nomenclature and Standards Committee; Task Force on Chamber Quantification; American College of Cardiology Echocardiography Committee; American Heart Association; European Association of Echocardiography, European Society of Cardiology // Eur. J. Echocardiogr. 2006. — Vol. 7(2). — P. 79—108. doi: 10.1016/j.euje. 2005.12.014.

27. Lourenco C., Orphanos N., Parker C. The International Council for Harmonisation: Positioning of the future with its recent reform and over 25 years of harmonisation work // *Pharmaceuticals Policy and Law*. — 2016. — Vol. 18 (1–4). — P. 82.
28. Machin D., Cheung Y., Palmer M. Survival analysis. A practical approach. — 2nd ed. — New York, 2006. — 267 p.
29. McMurray J. J., Trueman D., Hancock E. et al. Cost-effectiveness of sacubitril/valsartan in the treatment of heart failure with reduced ejection fraction // *Heart*. — 2018. — Vol. 104. — P. 1006–1013. doi: 10.1136/heartjnl-2016-310661.
30. Mincer D. L., Jialal I. Hashimoto thyroiditis. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459262>.
31. Ponikowski P., Voors A. A., Anker S. D. et al., ESC Scientific Document Group. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2016. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC // *Eur. Heart J.* — 2016. — Vol. 8. — P. 123 doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.
32. Pyvovar S. M., Rudyk I. S., Lozyk T. V., Galchinskaya V. Yu., Chenchik T. O. The effect of beta-blockers on a course of chronic heart failure in patients with a low triiodothyronine syndrome // *Wiadomosci Lekarskie*. — 2020. — Vol. 73 (7). — P. 1402–1409.
33. Robertson R. W., Howard K., Meisberger E. et al. Successful pharmacist intervention to optimize guideline directed medical therapy in heart failure patients // *JACC*. — 2020. — Vol. 75 (11). — P. 958.
34. Seferović P. M., Jankowska E., Coats A. J. et al. The Heart Failure Association Atlas: rationale, objectives, and methods // *Eur. J. Heart Fail.* — 2020. — Vol. 22 (4). — P. 638–645. doi: 10.1002/ejhf.1768. Epub 2020 Mar 3.
35. Sole X., Guino E., Valls J., Iniesta R., Moreno V. SNPStats: a web tool for the analysis of association studies // *Bioinformatics*. — 2006. — Vol. 22. — P. 1928–1929. doi: 10.1093/bioinformatics/btl268.
36. Surks M. I., Ortiz E., Daniels G. H. et al. Subclinical Thyroid Disease. Scientific Review and Guidelines for Diagnosis and Management // *JAMA*. — 2004. — Vol. 291. — P. 228–238.

S. M. Pyvovar, Y. S. Rudyk, L. V. Panina

GI «L. T. Mala National Therapy Institute of NAMS of Ukraine», Kharkiv

Prediction of unfavorable course of heart failure in patients with concomitant thyroid pathology

The aim — to determine the predictors of unfavorable course of heart failure (HF) with account of thyroid status of patients.

Materials and methods. A comprehensive examination involved 381 patients with HF, developed against the background of coronary heart disease (CHD) after infarction cardiosclerosis. All patients were hospitalized in Cardiology department due to HF decompensation. From them, 57.22 % had comorbid thyroid pathology (TP): 92 (24.15 %) non-toxic goiter (NG) and 126 (33.07 %) autoimmune thyroiditis (AIT). 142 patients (37.3 %) were diagnosed with low triiodothyronine syndrome (LT3S), and 26 (6.82 %) were diagnosed with subclinical hypothyroidism. The results of the study were processed using the statistical package of IBM®SPSS® Statistics, 20.0 and MedCalc, 16.4 (free version). To identify adverse factors for the course of HF in patients with concomitant TP in comparison with patients without this comorbidity, a regression analysis of Cox (proportional risk model (Cox proportional hazards model)) was used. Kaplan-Meier graphs were constructed.

Results. The prognostic factor was calculated based on the data of Cox's regression analysis. With account of β -coefficients of the variables included in the model, the Cox regression equation was developed, which determines the probability of rehospitalization (RH) of HF patients within 24 months. During the ROC analysis it was found that the RH risk in patients with HF due to decompensation of the disease increases when reaching the optimal distribution point for the value of $HR > 0.104$ (sensitivity — 51.61 %, specificity — 96.47 %, $p < 0.0001$). The RH risk chance ratio for 2 years was 21.60 (6.34–73.63), $\chi^2 = 31.543$; $p = 0.0001$. Repeated ROC analysis revealed that in patients with HF in combination with TP, the risk of RH due to decompensation of the disease increases when reaching the optimal distribution point for the value of $HR > 0.043$ (sensitivity — 80.77 %, specificity — 74.00 %, $p < 0.0001$). GHG risk chance ratio for 2 years = 11.95 (3.74–38.21), $\chi^2 = 18.35$; $p = 0.0001$. The use of ROC-analysis in the group of patients with CH without TP did not allow to establish a probable prognostic value of the HR index. The model of predicting the adverse course of HF in patients with TP was tested on a separate group of 66 patients with HF against the background of coronary heart disease, which was not included in the development of Cox prognostic regression model. These groups did not differ in age, sex, TP and RH frequency. The sensitivity of the specified value of the coefficient was 86.36 %, specificity = 78.57 %. The prognostic value of the positive result was 86.4 %.

Conclusions. The cumulative rehospitalization risk in patients with HF against the background of coronary heart disease with concomitant TP is higher compared to patients without this comorbid pathology. The risk is highest in patients with concomitant emergency situations. The high risk of unfavorable HF course in patients with comorbid TP was stipulated by presence of the low triiodothyronine syndrome. According to Cox regression analysis, the following predictors that cause an unfavorable HF course in patients with concomitant TP were defined: levels of low-density lipoprotein cholesterol, interleukin-4 and free triiodothyronine. The risk of unfavorable HF course increases with the value of the hazard ratio: for the regression model > 0.043 (OR = 11.960).

Keywords: heart failure, non-toxic goiter, autoimmune thyroiditis, rehospitalization, prognosis....

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

Пивовар С. М., Рудик Ю. С., Паніна Л. В. Прогнозування несприятливого перебігу серцевої недостатності у хворих із супутньою тиреоїдною патологією // Український терапевтичний журнал. — 2022. — № 1–2. — С. 52–61. <http://doi.org/10.30978/UTJ2022-1-52>.

Pyvovar S. M., Rudyk Y. S., Panina L. V. Prediction of unfavorable course of heart failure in patients with concomitant thyroid pathology [in Ukrainian]. *Ukrainian Therapeutic Journal*. 2022;1–2:52–61. <http://doi.org/10.30978/UTJ2022-1-52>.

Помилки при оцінці харчування пацієнтів із хронічними захворюваннями печінки та рекомендації як їх уникнути: за матеріалами Європейського гастроентерологічного тижня (2021)

Недостатнє харчування часто має місце у пацієнтів із хронічними захворюваннями печінки та значно погіршує прогноз щодо їх якості життя та загального виживання. Одним із найтяжчих виявів хронічних захворювань печінки є цироз печінки. Основними причинами недостатності харчування при цирозі печінки є недостатнє споживання їжі (дефіцит нутрієнтів, особливо білка), порушення всмоктування (мальабсорбція), метаболічні порушення (переважання глюконеогенезу, а не глікогенолізу) та зміни метаболізму субстрату (гіперметаболізм). У хворих на цироз печінки основним компонентом гіпотрофії є саркопенія, що характеризується втратою м'язової маси та порушеннями її функцій. Саме саркопенія негативно впливає на кількість і тяжкість ускладнень, якість життя, результати трансплантації печінки та загального виживання пацієнтів із хронічними захворюваннями печінки, що прогресує.

Лікарі різних спеціальностей мають знати клінічну і прогностичну значущість стану харчування, щоб своєчасно розпізнати недостатнє харчування та саркопенію у пацієнтів із хронічними захворюваннями печінки.

Серед основних питань у даній статті висвітлено методи оцінки харчового статусу пацієнтів та скринінгу саркопенії, основні патогенетичні ланки розвитку саркопенії, наведено дієтичні рекомендації (зокрема при розвитку печінкової енцефалопатії), тактика курації пацієнтів із порушеннями харчування. Особливу увагу приділено оцінці наявності порушень у харчуванні при відборі пацієнтів на трансплантацію та для проведення TIPS. Окремо розглянуто рекомендації щодо навчання осіб, які доглядають за пацієнтами із хронічними захворюваннями печінки та інформування самих пацієнтів про ризики розвитку в них саркопенії/саркопенічного ожиріння.

Висвітлено деякі найпоширеніші помилки при оцінці харчування пацієнтів із хронічними захворюваннями печінки. Надано сучасні практичні рекомендації, що ґрунтуються на доказах, які дадуть змогу лікарям уникнути помилок під час курації таких пацієнтів.

Ключові слова:

хронічні захворювання печінки, саркопенія, методи оцінки харчування, помилки у харчуванні, сучасні рекомендації.

Недостатнє харчування часто має місце у пацієнтів із хронічними захворюваннями печінки (ХЗП) та значно погіршує прогноз щодо їхньої якості життя та загального виживання. Одним із найтяжчих виявів ХЗП є цироз печінки (ЦП). Основними причинами недостатності харчування при ЦП є недостатнє споживання їжі (дефіцит нутрієнтів, особливо білка), порушення всмоктування (мальабсорбція), метаболічні порушення (переважання глюконеогенезу, а не глікогенолізу) та зміни метаболізму субстрату (гіперметаболізм). У хворих на ЦП основним компонентом



**Г. Д. Фадєєнко,
Я. В. Нікіфорова**

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

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Фадєєнко Галина Дмитрівна

чл.-кор. НАМН України,
д. мед. н., проф., директор
Національного інституту терапії
ім. Л. Т. Малої НАМН України,
зав. відділу вивчення захворювань
органів травлення і їхньої
коморбідності з неінфекційними
захворюваннями
E-mail: therapy@amnu.gov.ua

Стаття надійшла до редакції
19 квітня 2022 р.

© Український терапевтичний журнал, 2022

гіпотрофії є саркопенія, що характеризується втратою м'язової маси та порушеннями її функцій. Саме саркопенія негативно впливає на кількість і тяжкість ускладнень, якість життя, результати трансплантації печінки та загального виживання пацієнтів із ХЗП, що прогресує.

Лікарі різних спеціальностей мають знати клінічну і прогностичну значущість стану харчування, щоб своєчасно розпізнати недостатнє харчування та саркопенію у пацієнтів із ХЗП.

Наводимо деякі найпоширеніші помилки при оцінці харчування пацієнтів із ХЗП, а також сучасні практичні рекомендації, що ґрунтуються на доказах, які дадуть змогу лікарям уникнути помилок під час курації таких пацієнтів.

Помилка 1. Оцінка харчування лише за величиною індексу маси тіла

Індекс маси тіла (ІМТ) — найпоширеніший параметр оцінки харчування в загальній популяції. Однак його застосування у пацієнтів із ХЗП може призвести до неточностей при оцінці харчування, що зумовлено специфічними особливостями пацієнтів із ЦП.

По-перше, більшість пацієнтів мають синдром затримки рідини, або набряково-асцитичний синдром (асцит та/або периферичні набряки та/або гідроторакс), що може спричинити завищення величини ІМТ.

По-друге, у пацієнтів із надмірною масою тіла або ожирінням може виникнути «саркопенічне ожиріння», яке неможливо визначити за допомогою оцінки лише ІМТ. У пацієнтів з ожирінням може бути потреба у відновленні нормальної маси тіла за допомогою гіпокалорійної дієти, але за наявності саркопенії слід забезпечити достатню кількість білка у раціоні харчування і адекватне фізичне навантаження.

Отже, оцінка харчування лише за ІМТ може призвести до значущих неточностей.

Рекомендації. Для повноцінної і адекватної оцінки харчування у пацієнтів із ХЗП можна використати кілька методів:

1. Комп'ютерну томографію (КТ). Пацієнтам із ХЗП часто проводять КТ з різних причин, зокрема для діагностики вогнищевих уражень печінки та оцінки її стану перед трансплантацією. КТ-скани можна використовувати також для виявлення саркопенії. КТ-критерієм саркопенії є скелетно-м'язовий індекс L3 (СМІ) — відношення площі скелетної мускулатури на рівні тіла L3-хребця до квадрату зросту пацієнта. Додатково можна визначити індекс соматотипу (ІС) за формулою:

$$IC = DT \cdot 100 : ПРГК,$$

де ДТ — довжина тіла, см; ПРГК — поперечний розмір грудної клітки, см.

2. Двохенергетичну рентгенівську абсорбціометрію (dual-energy X-ray absorptiometry (DXA)) — ефективного денситометричного методу визначення мінеральної щільності кісток, який також можна використовувати для оцінки жирової та нежирової маси у пацієнтів із ЦП.

3. Антропометричний метод — вимірювання товщини шкірно-жирових складок за допомогою каліпера. Зазвичай визначають товщину дев'яти поздовжніх шкірно-жирових складок: у ділянці спини — під нижнім кутом правої лопатки, у ділянці грудей — по паховому краю правого великого грудного м'яза (вимірюють лише у чоловіків), у ділянці живота — справа, відступивши 5 см від пупка, на передній поверхні плеча — над двоголовим м'язом, приблизно на середині плеча, на задній поверхні плеча — над триголовим м'язом, приблизно на середині плеча, у верхній третині передньої поверхні передпліччя, на тильній поверхні кисті — на рівні середини третьої п'ясткової кістки, на передній поверхні правого стегна — над прямим м'язом стегна, на задній поверхні правої гомілки — у ділянці литкового м'яза.

4. Аналізу біоелектричного імпедансу (BIA) для вимірювання складу тіла або динамометрії кисті для оцінки сили кисті.

Це прості та ефективні альтернативні методи, які можуть допомогти виявити наявність недоїдання та саркопенію при ХЗП [1, 5, 17, 20].

Помилка 2. Пацієнту не пояснюють важливість статусу харчування при хронічному захворюванні печінки

Недостатнє харчування та саркопенія прямо пропорційно пов'язані із підвищеною захворюваністю і смертністю у пацієнтів з ЦП [2, 9], тому недооцінка їх значення порівняно з іншими чинниками при ХЗП може мати значні негативні наслідки. Важливо поінформувати пацієнтів, що порушення функції печінки призводить до зменшення енергетичного забезпечення та швидкого розвитку стану «голодування», коли енергія для функціонування організму отримується переважно за рахунок катаболізму жирів і м'язової тканини [15].

Якщо для підтримання вивільнення глюкози в печінці використовується глюконеогенез, а не глікогеноліз, то збільшується як витрата енергії у стані спокою, так і потреба в білку. Глюконеогенез потребує більше енергії, ніж глікогеноліз, а також як субстрат амінокислоти, тому потреба в енергії та білках для пацієнтів із ЦП збільшується. Особи із ХЗП мають поповнювати їх запас за рахунок збільшення споживання калорій, зокрема білків. Керівними принципами Європейського товариства парентерального та

ентерального харчування (ESPEN) рекомендовані цільові 25–40 ккал/кг маси тіла.

Рекомендації. Для пояснення пацієнтам важливості харчування для якіснішого контролю їх захворювання слід використовувати прості зрозумілі фрази. Можливе навчання хворих у вигляді їх опитування та надання коротких зрозумілих відповідей. Наприклад:

- «Чи відомо вам, що за наявності ХЗП, можливо, доведеться збільшити споживання калорій?»
- «Чи відомо вам, що голодування при ХЗП протягом 12 год можна порівняти з голодуванням здорового індивідуума протягом 3 днів?»
- «Чи знали ви, що недоїдання може призвести до тривалішого перебування в лікарні?»
- «Чи знали ви, що неправильне та недостатнє харчування може підвищити ризик розвитку ускладнень та зменшити частоту виживання?».

Пояснення пацієнтам важливості статусу їх харчування при ХЗП є дієвим способом поліпшення якості курації таких хворих та прогнозу щодо їхнього виживання.

Помилка 3. Недооцінка поширеності недостатності харчування та саркопенії у хворих на хронічне захворювання печінки

Поширеність саркопенії серед пацієнтів з ЦП варіює від 30 до 70 % залежно від використовуваних методів дослідження і тяжкості ХЗП [28], але діагностування недостатнього харчування може бути запізним, оскільки стан пацієнтів на ранніх стадіях ХЗП може бути задовільним. Крім того, деякі чинники можуть маскувати зміни у харчуванні при ХЗП. Наприклад, деякі пацієнти можуть мати надмірну масу тіла або ожиріння, незважаючи на одночасний дефіцит м'язової тканини [9, 11, 13, 17].

Рекомендації. Для своєчасного виявлення пацієнтів із групи ризику щодо саркопенії слід застосовувати швидкий скринінговий метод. До групи ризику належать пацієнти з низьким рівнем ІМТ ($< 18 \text{ кг/м}^2$), ХЗП, що прогресує (клас С за шкалою Чайлда—П'ю (10–15 балів)), позитивним Королівським лікарняним індексом оцінки харчування (The Royal Free Hospital-nutritional prioritizing tool (RFH-NPT)). Цей індекс має хорошу діагностичну чутливість (100 %) та специфічність (73 %). Для проведення тесту необхідні лише 2–3 хв. Оцінка тесту ґрунтується на аналізі відповідей на 6 запитань щодо споживання поживних речовин, втрати маси тіла і підшкірного жиру, втрати м'язової маси, накопичення рідини та погіршення функціонального стану печінки [4, 8, 14, 29].

Пацієнтам із групи ризику слід провести оцінку харчування зазначеними вище методами (див. Помилку 1).

Помилка 4. Рекомендації щодо необґрунтованих обмежень у харчуванні пацієнтів із хронічним захворюванням печінки

Як пацієнти, так і лікарі можуть помилково вважати, що деякі продукти шкідливі, тому їх слід уникати або різко обмежувати у раціоні харчування. Деякі пацієнти із ХЗП можуть самостійно почати уникати повноцінного харчування через наявність симптомів диспепсії або перевантажувати раціон харчування шкідливими продуктами, що у подальшому призведе до різних обмежень у харчуванні через погіршення клінічного стану. Жодна їжа, окрім алкоголю, не завдає шкоди печінці або немає абсолютних протипоказань для пацієнтів із ХЗП [3]. Для більшості пацієнтів споживання достатньої кількості калорій і білка набагато важливіше, ніж обмеження споживання певних видів їжі.

Рекомендації щодо споживання енергії та білка для пацієнтів із ЦП відповідно до міжнародних настанов:

- поінформувати пацієнтів, що оптимальна калорійність їх харчування має становити 30–35 ккал/кг ідеальної маси тіла;
- поінформувати пацієнтів, що оптимальне щоденне споживання білка має становити 1,2–1,5 г/кг ідеальної маси тіла;
- рекомендувати 4–6-разовий прийом їжі, рівномірно розподіленої протягом дня та пізній вечірній перекус, щоб зменшити період голодування та мінімізувати дефіцит білка;
- слід заохочувати пацієнтів до вживання дієти, багатой на овочі та молочні білки;
- слід оцінити потребу в додаткових вітамінах та мікроелементах;
- призначити ентérale (переважно) або парентеральне харчування для пацієнтів, які страждають від серйозної недостатності харчування та/або не можуть приймати адекватне ентérale харчування або пероральні добавки;
- лікувати пацієнтів із саркопенією достатнім споживанням білка та регулярним призначенням програм помірних фізичних вправ;
- лікувати пацієнтів із тяжким ожирінням за допомогою дієти з низьким вмістом калорій, але з більшим вмістом білка, щоб запобігти зменшенню м'язової тканини та надати рекомендації щодо модифікації способу життя [8, 14, 18, 25].

Помилка 5. Призначення дієти з низьким вмістом білка для профілактики печінкової енцефалопатії

Печінкова енцефалопатія (ПЕ) — це зниження функції мозку, пов'язане з тяжким захворюванням печінки. Найчастіше трапляється у пацієнтів

з недостатнім харчуванням і ЦП. Саркопенія є незалежним чинником ризику розвитку цього ускладнення після транс'югулярного внутрішньопечінкового портосистемного шунтування (TIPS) [23] — процедури, яка знижує портальну гіпертензію шляхом створення штучного шунта між надпечінковою та портальною венами. Раніше пацієнтам із ПЕ рекомендували дієту з низьким вмістом білка, щоб обмежити як синтез аміаку, так і дезамінування білків до ароматичних амінокислот (гіперамоніємія та порушення балансу амінокислот відіграють ключову роль у розвитку ПЕ).

Рекомендації. Міжнародні експерти погоджуються, що щоденне споживання білка та енергії для пацієнтів із ЦП та ПЕ не має бути меншим, ніж для осіб із ЦП без ПЕ [15, 21]. Пацієнтам, які не можуть їсти самостійно через розвиток печінкової коми, слід призначати адекватне парентеральне харчування або харчування крізь назогастральний зонд.

Помилка 6. Неможливість взяти участь у безперервному та багатопрофільному консультуванні кожного пацієнта

Часте спостереження та консультування щодо харчування мають важливе значення для того, щоб кожен пацієнт отримував достатнє споживання поживних речовин. Для ефективної реалізації такого виду терапевтичного втручання слід створити багатопрофільну команду дієтологів, до складу якої входять гепатолог, дієтолог, фармацевт і медсестри [10].

Рекомендації. Застосування міждисциплінарного командного підходу, який передбачає проведення зустрічей із декількома пацієнтами, під час яких інформують про важливість дієтичного лікування та надають рекомендації щодо способу життя. Це сприятиме поліпшенню виживаності та якості життя пацієнтів [19].

Зазначений підхід слід використовувати завжди, коли це можливо, із залученням нових технологій, які полегшують дистанційне консультування. Багатодисциплінарний нагляд за харчуванням пацієнтів із ХЗП має передбачати динамічний моніторинг стану харчування та чіткі вказівки щодо того, як досягти цільових показників у харчуванні конкретного хворого.

Помилка 7. Незалучення до навчання щодо особливостей харчування пацієнта із хронічним захворюванням печінки опікуна чи особи, що доглядає за пацієнтом

Відомо, що пацієнти із ХЗП збільшують соціально-економічне та емоційне навантаження на сім'ю. Прихильність пацієнта із ХЗП до

немедикаментозного та медикаментозного лікування і трансплантації печінки також залежить від здатності опікуна або родичів впоратися з цим навантаженням [11]. Збільшення навантаження на опікуна пов'язане із наявністю ПЕ при ЦП та когнітивною дисфункцією, що супроводжує всі ХЗП [26].

Рекомендації. Опікуна чи особи, яка доглядає за пацієнтом, слід надати адекватну підтримку та конкретні поради, зокрема щодо того, як обирати та готувати їжу, щоб уникнути стресового стану, пов'язаного із правилами харчування пацієнта із ХЗП.

Помилка 8. Нехтування адаптацією дієти при зміні клінічного статусу пацієнта із хронічним захворюванням печінки

Зміни в стані харчування (наприклад, саркопенія, недостатнє харчування або ожиріння) або виникнення будь-яких ускладнень ХЗП (асцит, ПЕ або цукровий діабет) можуть потребувати модифікації дієти. Так, у разі розвитку асциту слід помірно обмежити вживання натрію, але це може призвести до зменшення споживання енергії та білка через погані смакові якості [24].

Іншим прикладом може бути тривале голодування пацієнтів при госпіталізації або перед проведенням діагностичних процедур (ультразвукового дослідження, КТ або ендоскопії, тощо).

Рекомендації. Слід мати на увазі, що пацієнти із ЦП часто мають гіперметаболізм. Тому у разі необхідності припинення перорального прийому їжі може знадобитися внутрішньовенна підтримка (наприклад, розчином глюкози). Поживність ентерального харчування можна збільшити за рахунок харчових добавок. Слід своєчасно виявляти дефіцит мікроелементів для його усунення [9].

Помилка 9. Відсутність діагностики саркопенії під час дотрансплантаційної оцінки пацієнта із хронічним захворюванням печінки

Зазвичай при оцінці пацієнтів із ЦП для трансплантації печінки велику увагу приділяють звичайним прогностичним системам оцінки (шкала Чайлда—П'ю, шкала MELD (модель термінальної стадії захворювання печінки), шкала MeldNa (розширена версія шкали MELD, що включає сироватковий натрій)), але вони не враховують стан харчування пацієнта. Оскільки недостатнє харчування та саркопенія є важливими прогностичними чинниками при ХЗП, їх слід враховувати, щоб поліпшити виявлення пацієнтів з вищим ризиком смертності серед кандидатів на трансплантацію [11, 27].

Рекомендації. Рекомендована оцінка стану харчування хворих та діагностика саркопенії. Доцільно у таких пацієнтів визначити індекс слабкості печінки (liver frailty index (LFI)), який дає змогу оцінити фізичну слабкість і містить три показники, що оцінюють життєздатність (сила хватки, положення голови і тест на рівновагу) та поліпшують прогноз ризику смертності пацієнтів — кандидатів на трансплантацію [12].

Помилка 10. Ігнорування наявності саркопенії при відборі пацієнтів для проведення TIPS

TIPS — це малоінвазивна методика, яку використовують для зниження портального тиску та лікування ускладнень портальної гіпертензії, таких як кровотеча із варикозно розширених вен або рефрактерний асцит [23].

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження, редагування — Г. Ф., Я. Н.; збір та опрацювання матеріалу, написання тексту — Я. Н.

Перед проведенням TIPS слід урахувати наявність ПЕ разом із оцінкою віку, стану серця, дисфункції печінки та наявності ниркової недостатності, а також наявності саркопенії. Обов'язково слід оцінити стан харчування пацієнтів, оскільки саркопенія збільшує як частоту ПЕ [16], так і ризик гострої печінкової недостатності [22], і є відносним протипоказанням для проведення TIPS у деяких пацієнтів.

Таким чином, на сучасному етапі підходи до ведення пацієнтів із ХЗП дещо змінилися. Наголошується на оцінці стану їх харчування.

Сподіваємося, що наведені часті помилки в оцінці харчування пацієнтів із ХЗП та практичні рекомендації як їх уникнути стануть у пригоді практикуючим лікарям та дадуть змогу поліпшити якість curaції пацієнтів.

Список літератури

- Álvares-Da-Silva M.R., Reverbel Da Silveira T. Comparison between handgrip strength, subjective global assessment, and prognostic nutritional index in assessing malnutrition and predicting clinical outcome in cirrhotic outpatient // *Nutrition*. — 2005. — Vol. 21. — P. 113—117. doi: 10.1016/j.nut.2004.02.002.
- Anand A. C. Nutrition and muscle in cirrhosis // *J. Clin. Exp. Hepatol.* — 2017. — Vol. 7. — P. 340—357. doi: 10.1016/j.jceh.2017.11.001.
- Bischoff S. C., Bernal W., Dasarthy S. et al. ESPEN practical guideline: clinical nutrition in liver disease // *Clin. Nutr.* — 2020. — Vol. 39. — P. 3533—3562. doi: 10.1016/j.clnu.2020.09.001.
- Borhofen S. M., Gerner C., Lehmann J. et al. The Royal Free Hospital-Nutritional Prioritizing Tool is an independent predictor of deterioration of liver function and survival in cirrhosis // *Dig. Dis. Sci.* — 2016. — Vol. 61. — P. 1735—1743. doi: 10.1007/s10620-015-4015-z. Epub 2016 Jan 2.
- Carey E. J., Lai J. C., Wang C. W. et al. A multicenter study to define sarcopenia in patients with end-stage liver disease // *Liver Transpl.* — 2017. — Vol. 23. — P. 625—633. doi: 10.1002/lt.24750.
- Cruz-Jentoft A. J., Baeyens J. P., Bauer J. M. et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People // *Age Ageing*. — 2010. — Vol. 39. — P. 412—423. doi: 10.1093/ageing/afq034.
- Dasarthy S. Cause and management of muscle wasting in chronic liver disease // *Curr. Opin. Gastroenterol.* — 2016. — Vol. 32. — P. 159—165. doi: 10.1097/MOG.0000000000000261.
- EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease // *J. Hepatol.* — 2019. — Vol. 70. — P. 172—193. doi: 10.1016/j.jhep.2018.06.024.
- Eslamparast T., Montano-Loza A. J., Raman M. et al. Sarcopenic obesity in cirrhosis — the confluence of 2 prognostic titans // *Liver Int.* — 2018. — Vol. 38. — P. 1706—1717. doi: 10.1111/liv.13876.
- Iwasa M., Iwata K., Hara N. et al. Nutrition therapy using a multidisciplinary team improves survival rates in patients with liver cirrhosis // *Nutrition*. — 2013. — Vol. 29. — P. 1418—1421. doi: 10.1016/j.nut.2013.05.016.
- Kang S. H., Jeong W. K., Baik S. K. et al. Impact of sarcopenia on prognostic value of cirrhosis: going beyond the hepatic venous pressure gradient and MELD score // *J. Cachexia Sarcopenia Muscle*. — 2018. — Vol. 9. — P. 860—870. doi: 10.1002/jcsm.12333.
- Lai J. C., Covinsky K. E., Dodge J. L. et al. Development of a novel frailty index to predict mortality in patients with end-stage liver disease // *Hepatology*. — 2017. — Vol. 66. — P. 564—574. doi: 10.1002/hep.29219.
- Merli M. Nutrition in cirrhosis: Dos and Don'ts // *J. Hepatol.* — 2020. — Vol. 73. — P. 1563—1565.
- Merli M., Berzigotti A., Zelber-Sagi S. et al. EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease // *J. Hepatol.* — 2019. — Vol. 70. — P. 172—193. doi: 10.1016/j.jhep.2018.06.024.
- Merli M., Lapenna L. Mistakes in nutrition in chronic liver disease and how to avoid them // *UEG Education*. — 2021. — Vol. 21. — P. 23—25.
- Montano-Loza A. J. Clinical relevance of sarcopenia in patients with cirrhosis // *World J. Gastroenterol.* — 2014. — Vol. 20. — P. 8061—8071. doi: 10.3748/wjg.v20.i25.8061.
- Montano-Loza A. J., Angulo P., Meza-Junco J. et al. Sarcopenic obesity and myosteatosis are associated with higher mortality in patients with cirrhosis // *J. Cachexia Sarcopenia Muscle*. — 2016. — Vol. 7. — P. 126—135. doi: 10.1002/jcsm.12039.
- Nardelli S., Gioia S., Ridola L. et al. Risk of falls in patients with cirrhosis evaluated by timed up and go test: Does muscle or brain matter more? // *Dig. Liv Dis.* — Epub ahead of print 5 July 2021. doi: 10.1016/j.dld.2021.06.019.
- Nardelli S., Lattanzi B., Torrisi S. et al. Sarcopenia is risk factor for development of hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt placement // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2017. — Vol. 15. — P. 934—936. doi: 10.1016/j.cgh.2016.10.028.
- Nguyen D. L., Chao D., Ma G. et al. Quality of life and factors predictive of burden among primary caregivers of chronic liver disease patients // *Ann. Gastroenterol.* — 2015. — Vol. 28. — P. 124—129.
- Plank L. D., Gane E. J., Peng S. et al. Nocturnal nutritional supplementation improves total body protein status of patients with liver cirrhosis: a randomized 12-month trial // *Hepatology*. — 2008. — Vol. 48. — P. 557—566.
- Praktijnjo M., Clees C., Pigliacelli A. et al. Sarcopenia is associated with development of acute-on-chronic liver failure in decompensated liver cirrhosis receiving transjugular intrahepatic portosystemic shunt // *Clin. Transl. Gastroenterol.* — 2019. — Vol. 10. — e00025. doi: 10.14309/ctg.0000000000000025.

23. Rajesh S., George T., Philips C.A. et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in cirrhosis: an exhaustive critical update // *World J. Gastroenterol.* — 2020. — Vol. 26. — P. 5561—5596. doi: 10.3748/wjg.v26.i37.5561.
24. Tandon P., Low G., Mourtzakis M. et al. A model to identify sarcopenia in patients with cirrhosis // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2016. — Vol. 14. — P. 1473—1480. doi: 10.1016/j.cgh.2016.04.040.
25. Tandon P., Raman M., Mourtzakis M. et al. A practical approach to nutritional screening and assessment in cirrhosis // *Hepatology.* — 2017. — Vol. 65. — P. 1044—1057. doi: 10.1002/hep.29003.
26. Vaisman N., Katzman H., Carmiel-Haggai M. et al. Breakfast improves cognitive function in cirrhotic patients with cognitive impairment // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2010. — Vol. 92. — P. 137—140. doi: 10.3945/ajcn.2010.29211.
27. Van Vugt J. L.A., Alferink L. J.M., Buettner S. et al. A model including sarcopenia surpasses the MELD score in predicting waiting list mortality in cirrhotic liver transplant candidates: a competing risk analysis in a national cohort // *J. Hepatol.* — 2018. — Vol. 68. — P. 707—714. doi: 10.1016/j.jhep.2017.11.030.
28. VanWagner L.B., Uttal S., Lapin B. et al. Use of six-minute walk test to measure functional capacity after liver transplantation // *Physical Therapy.* — 2016. — Vol. 96. — P. 1456—1467. doi: 10.2522/ptj.20150376.
29. Wu Y., Zhu Y., Feng Y. et al. Royal Free Hospital-Nutritional Prioritizing Tool improves the prediction of malnutrition risk outcomes in liver cirrhosis patients compared with Nutritional Risk Screening // *Br. J. Nutr.* — 2020. — Vol. 124. — P. 1293—1302. doi: 10.1017/S0007114520002366.

G. D. Fadieienko, Y. V. Nikiforova

GI «L. T. Mala National Therapy Institute of NAMS of Ukraine», Kharkiv

Mistakes in assessing the nutrition of patients with chronic liver disease and practical recommendations on how to avoid them: essentials of the United European Gastroenterological Week (2021)

Malnutrition is common for patients with chronic liver disease (CLD), it significantly aggravates prognosis for their quality of life and overall survival. Liver cirrhosis (LC) is one of the most severe CLD manifestations. The main causes of malnutrition at CL include insufficient food intake (deficiency of nutrients, especially proteins), malabsorption, metabolic disorders (predominance of gluconeogenesis rather than glycogenolysis) and changes in substrate metabolism (hypermetabolism). Sarcopenia, which is defined by loss of muscle mass and function, is a major component of malnutrition in patients with cirrhosis. It is important to note that sarcopenia adversely affects the number and severity of complications, quality of life, the outcome of liver transplantation and the overall survival rate of patients with advanced liver disease.

Physicians of different specialties should be aware of the clinical and prognostic relevance of nutritional status, how to promptly recognize malnutrition and sarcopenia in patients with liver cirrhosis and how to appropriately manage these conditions.

This paper elucidates methods of assessment of the nutritional status of patients and screening for sarcopenia, the main pathogenetic links in sarcopenia development, dietary recommendations (including diet in case of hepatic encephalopathy development), tactics of curation of patients with eating disorders. Particular attention is paid to assessing the presence of eating disorders in the process of selection of patients for transplantation and for TIPS. Recommendations are given for educating the caregivers for patients with chronic liver disease and informing patients about the risks of developing sarcopenia/sarcopenic obesity.

This article discusses some of the most common errors in assessing the diet of patients with chronic liver disease, as well as current practical recommendations based on evidence that will allow physicians to avoid possible future errors in the care of such patients.

Keywords: chronic liver disease, sarcopenia, methods of nutrition evaluation, errors in nutrition, current guidelines.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

/// Фадієнко Г.Д., Нікіфорова Я.В. Помилки при оцінці харчування пацієнтів із хронічними захворюваннями печінки та рекомендації як їх уникнути: за матеріалами Європейського гастроентерологічного тижня (2021) // Український терапевтичний журнал. — 2022. — № 1—2. — С. 62—67. <http://doi.org/10.30978/UTJ2022-1-62>.

/// Fadieienko G.D., Nikiforova Y.V. Mistakes in assessing the nutrition of patients with chronic liver disease and practical recommendations on how to avoid them: essentials of the United European Gastroenterological Week (2021) [in Ukrainian]. *Ukrainian Therapeutic Journal.* 2022;1—2:62-67. <http://doi.org/10.30978/UTJ2022-1-62>.

Вплив порушень сну на формування та перебіг серцево-судинних захворювань. Огляд літератури

В основі формування порушень сну, гіпертонічної хвороби (ГХ) та цукрового діабету (ЦД) 2 типу лежать декілька спільних механізмів патогенезу. Насамперед слід ураховувати можливу активацію симпатoadреналової системи, яка спричиняє патогенез гіпертонії і завжди супроводжує відсутність якісного сну. Встановлено, що рівень маркерів системного запалення підвищується як при хронічному порушенні сну, так і при ГХ та ЦД 2 типу. Підвищення вмісту альдостерону також характерне для порушень сну, ГХ і ЦД. У декількох дослідженнях продемонстровано роль ендотеліальної дисфункції в розвитку хронічних порушень сну. Недотримання харчової поведінки, а саме споживання висококалорійної їжі перед сном, є чинником ризику розвитку як ЦД, так і порушень сну. В нормі існують циркадні ритми регуляції артеріального тиску, продукції та секреції інсуліну, які можуть спостерігатися при циркадних порушеннях сну. Ще одним чинником, що спричиняє формування порушень сну у пацієнтів з ГХ та ЦД, є зростання рівня тривожності та депресії, які також часто супроводжують обидва стани.

Не встановлено, які саме чинники спричиняють розвиток безсоння у хворих на ГХ і ЦД. Відсутні дані щодо частоти різних порушень сну у цієї групи хворих в українській популяції. Не досліджено ролі гормонів стресу у формуванні хронічних порушень сну. Найважливішим чинником, на думку практикуючого лікаря, є вплив препаратів для лікування ГХ і ЦД на якість сну. Не вивчено ролі немедикаментозної корекції (навчання пацієнтів основам гігієни сну) в лікуванні та профілактиці порушень сну.

Таким чином, безсоння може бути як чинником ризику ГХ та ЦД, так і часто супроводжувати їх, значною мірою впливаючи на якість життя хворих, ефективність лікування та прогноз у цієї групи пацієнтів.

Ключові слова:

інсомнія, порушення сну, гіпертонічна хвороба, цукровий діабет.



**О. О. Буряковська,
Г. С. Ісаєва**

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

Роль здорового сну. Визначення та класифікація порушень сну

Здоровий сон необхідний для повноцінного функціонування головного мозку, пам'яті, регуляції метаболічних процесів, відновлення м'язів. У цей період також відбувається більшість репараційних процесів. Однак всі функції сну досі не встановлено.

Нормальна структура сну складається з чотирьох-п'яти циклів тривалістю близько 90 хв з циклічним чергуванням глибокого (повільні рухи очей (non rapid eye movement (NREM)) і короткого (швидкі рухи очей (rapid eye movement (REM)) сну. На початку ночі переважає сон NREM, тоді як тривалість сну REM збільшується протягом останнього циклу сну [42, 48].

Порушення сну є однією з найчастіших «некардіальних» скарг у пацієнтів із захворюваннями серцево-судинної системи. За даними D.J. Taylor та співавт., майже 40 % пацієнтів з установленими захворюваннями серцево-судинної системи мають проблеми з якістю або тривалістю сну

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Ісаєва Ганна Сергіївна

д. мед. н., зав. відділу
комплексного зниження хронічних
неінфекційних захворювань
E-mail: anna_isayeva_74@yahoo.co.uk

Стаття надійшла до редакції
20 квітня 2022 р.

© Український терапевтичний журнал, 2022

[72], тоді як у загальній популяції — 10–13 % осіб [10, 45]. Учені розглядають порушення сну як окремий чинник ризику гіпертонічної хвороби (ГХ) та цукрового діабету (ЦД) 2 типу.

Є кілька класифікацій порушень сну, одну з них наведено у Міжнародній класифікації хвороб 10-го перегляду. Найчастіше використовують Міжнародну класифікацію розладів сну 3-го перегляду (ICSD-3) [73], згідно з якою виділяють такі порушення сну:

1. Інсомнія (безсоння):
 - а) хронічна;
 - б) гостра (короткострокова);
 - в) інші види інсомнії;
 - г) ізольовані симптоми і варіанти норми.
2. Порушення дихання, пов'язані зі сном.
3. Порушення сну центрального генезу.
4. Циркадні порушення сну та неспання.
5. Парасомнії.
6. Рухові розлади, асоційовані зі сном.

Інсомнію визначають як «повторювані труднощі із засинанням, тривалістю, консолидованістю або якістю сну, що виникають попри адекватні умови та обставини для засинання і сну, результатом яких є хоча б один вид порушень неспання» [73].

Гострою вважають інсомнію, що триває не більше ніж 3 міс. Інсомнія може бути як первинною, що виникла як самостійна нозологія, так і вторинною, яка розвинулася на тлі інших захворювань [1, 2].

Окрему групу порушень сну становлять інсомнії, що виникають на тлі прийому лікарських препаратів. Вони не завжди пов'язані з прямою активувальною дією препаратів на центральну нервову систему, але спричинені ними ефекти можуть порушувати сон [16]. До таких препаратів належать:

1. Психостимулятори (кофеїн).
2. Ноотропні засоби.
3. Стимулювальні антидепресанти (моклубемід, іміпрамін, препарати звіробію).
4. Активувальні антипсихотики (сульпірид, флупентиксол).
5. Гормональні препарати (глюкокортикостероїди), антиаритмічні препарати (фенітоїн), вітаміни.
6. Антигіпертензивні препарати (α - та β -адреноблокатори).
7. Респіраторні препарати (теофілін, салбутамол).
8. Деконгестанти (псевдоефідрин, фенілефрин).
9. Діуретики.

Діуретики та β -адреноблокатори широко використовують для лікування ГХ та інших серцево-судинних захворювань.

Однією з проблем при вивченні порушень сну є відсутність визначеної норми тривалості сну. Американська академія медицини сну (AASM) і Товариство досліджень сну (SRS) рекомендують особам віком від 18 до 60 років спати вночі ≥ 7 год. У консенсусі Національного фонду сну (NSF) зазначено, що норма тривалості сну залежить від віку. Так, особам віком від 18 до 64 років рекомендовано спати 7–9 год, а особам віком > 65 років — 7–8 год [13].

Безсоння може мати важливі наслідки як для здоров'я пацієнтів, так і для їхньої трудової діяльності та якості життя. До негативних соціальних наслідків належать збільшення витрат на медичне обслуговування [41, 80] та підвищений ризик дорожньо-транспортних пригод [59]. За результатами дослідження загальної популяції D. E. Ford і D. B. Kamerow та M. A. Quera-salva і співавт. виявили, що поширеність безсоння варіює від 10 до 48 % [22, 63]. Згідно з даними інших авторів, частота інсомнії серед дорослого населення становить 33–50 % [33]. За оцінкою захворюваності на безсоння, нещасних випадків і травм, США витрачає близько 5 тис. доларів на одного пацієнта на рік [15].

Інсомнія пов'язана зі збільшенням поширеності соматичних розладів, особливо серцево-судинних [34]. Дослідження з використанням полісомнографії виявили у нормотензивних пацієнтів із хронічним безсонням вищий систолічний артеріальний тиск у нічний час [40].

Використання багатфакторного статистичного аналізу в поперечному дослідженні за участю 49 405 австралійців віком від 45 до 65 років виявило, що зниження тривалості сну пов'язане із збільшенням робочого часу, нижчим рівнем освіти, самотністю (порівняно з одруженими), наявністю шкідливих звичок (тютюнокуріння, споживання алкоголю), розвитком ожиріння, депресії або тривожності [50].

P. M. Krueger та E. M. Friedman установили, що такі чинники, як низький рівень освіти та наявність серцево-судинних захворювань, були пов'язані як зі зменшенням тривалості сну, так і з його збільшенням (> 9 год). Зменшення тривалості сну асоціювалося зі старшим віком, наявністю шкідливих звичок (тютюнокуріння або споживання алкоголю), надмірною масою тіла або ожирінням. До групи ризику належали також пацієнти, які мали маленьких дітей [38].

Таким чином, соціальні наслідки безсоння є суттєвими, а наслідки для окремого індивідуума, який страждає на порушення сну, можуть бути драматичнішими.

Чинники ризику порушень сну

Дослідження, проведене у Фінляндії Е. Kronholm та співавт., виявило, що стать, сімейний стан, вид діяльності та фізичні навантаження були основними чинниками короточасного сну. Згідно з даними дослідження, у чоловіків частіше спостерігали зменшення тривалості сну порівняно з жінками [36].

За даними японських авторів, які досліджували чинники ризику зменшення тривалості сну, пов'язане з місцем роботи, такі чинники, як стрес на роботі, кількісне навантаження та міжособові конфлікти, призводять до скорочення тривалості сну [58].

Такі психосоціальні чинники, як напруження, тривожність і депресивні симптоми, також були пов'язані зі зменшенням тривалості сну. Крім того, дискримінація, баланс між роботою та особистим життям, високі вимоги до роботи та соціальна незахищеність були пов'язані зі збільшенням частоти проблем зі сном. Прийом лікарських препаратів, хронічний біль, часта зміна часових поясів, звичка до нічного прийому їжі, нічна та позмінна праця, грудне годування також можуть бути чинниками ризику порушень сну.

Вплив порушень сну на організм людини

Є переконливі дані про те, що як недостатня тривалість сну, так і його надлишок, можуть мати негативні наслідки. Епідеміологічні дані свідчать, що тривалість сну та поганий сон пов'язані з ризиком передчасної смерті, а також із великою кількістю несприятливих наслідків для здоров'я [68]. У дослідженні The Sleep Heart Study за участю 4994 учасників (середній вік — $64,0 \pm 11,1$ року) вивчали зв'язок між порушеннями сну (безсоння або неякісний сон, переважання швидкого сну над глибоким) і ризиком розвитку серцево-судинних захворювань та смертністю у загальній популяції. Установлено, що ризик розвитку серцево-судинних захворювань був на 29 % більшим у пацієнтів з інсомнією або зменшенням тривалості сну порівняно з контрольною групою. Дослідники дійшли висновку, що об'єктивно виміряний короточасний сон був пов'язаний з вищим ризиком розвитку серцево-судинних захворювань [8].

Один із найзагрозливіших станів, що є наслідком порушень сну, — передчасна смерть. За даними М. Нафег та співавт., скорочення тривалості сну підвищує ризик передчасної смерті. Установлено, що особи, які спали < 6 год на добу, мали в 10 разів вищий ризик передчасної смерті порівняно з тими, хто спав 7–9 год [31].

Безсоння може мати несприятливий вплив на контроль настрою та поведінки. Дратівливість і поганий настрій — найчастіші симптоми в осіб,

які страждають від обмеження сну [14]. Відомо, що при інсомнії виявляються ознаки підвищеного збудження в когнітивно-емоційній та поведінковій сферах, а також у вегетативній або центральній нервовій системі [64], зокрема збільшення частоти серцевих скорочень, зниження варіабельності серцевого ритму протягом доби, підвищення температури тіла, збільшення рівня секреції адренкортикотропного гормону і кортизолу (основних медіаторів реакції на стрес), особливо увечері. Збільшення високо-частотної електроенцефалографічної активності під час повільного сну свідчить про підвищену активність симпатичної нервової системи і гіперактивацію гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі під час сну та неспання. Припускають, що фізіологічна дерегуляція цих систем є основною причиною розвитку інсомнії. Такі самі механізми патогенезу притаманні розвитку ГХ [6].

За допомогою методів нейровізуалізації (позитронно-емісійна томографія) виявлено, що у хворих на інсомнію порівняно зі здоровими добровольцями у 2-й стадії сну підвищена активність у таких ділянках головного мозку: висхідна ретикулярна формація, гіпоталамус, таламус, мозочкова мигдалина, гіпокамп, острівцева і передня частини поясної звивини та префронтальна кора головного мозку. Цей факт дає підставу припустити, що гіперактивність і порушення діяльності зазначених структур, відповідальних за регуляцію емоційних та когнітивних функцій, належать до патофізіологічних чинників розвитку інсомнії. Насамперед це призводить до зниження вольових якостей і, як наслідок, — до неможливості контролювати такі поведінкові чинники ризику ГХ і ЦД 2 типу, як нераціональне харчування (переїдання, нічний прийом їжі, зловживання вуглеводами та жирною їжею), тютюнокуріння, споживання алкоголю.

Виявлено гени, мутації яких призводять до недостатнього сну, *Clock*, *Bmal1*, *Per1*, *Per2*, *Per3*, *Cry2* і *Rev-Erba* [53]. Втрата сну порушує рівень експресії *Bmal1*, що виявляється значним зниженням амплітуди (близько 70 %) і втратою ритмічності. Циркадний годинник також демонструє значне зниження амплітуди під час недосипання (близько 40 %) [3]. Рівень експресії *Rev-Erba* також знижується після періоду скорочення тривалості сну [53].

Таким чином, порушення сну мають комплексний вплив, і можуть призводити як до психологічно-соціальних наслідків, так і до значних змін фізіології організму (активації симпатико-адреналової системи, посилення секреції гормонів кори наднирників, порушення харчової поведінки та вуглеводного обміну).

Роль порушень сну у формуванні гіпертонічної хвороби

Симпатична нервова система зменшує активність з настанням глибокого сну (NREM)) [67]. Використання аналізу варіабельності серцевого ритму показало, що сон NREM характеризується переважанням вагусної регуляції зі зниженням симпатичної активності, як наслідок, — знижується артеріальний тиск та серцебиття протягом глибокої фази сну, тоді як під час фази швидкого сну артеріальний тиск дуже варіює і порівнянний з таким під час фази неспання. Це дає підставу припустити, що регулювання нічного артеріального тиску може бути пов'язане з характеристиками сну. Будь-які порушення тривалості або якості сну можуть спричинити розвиток ГХ або ускладнити її перебіг.

Найбільше даних про зв'язок між порушеннями сну та ГХ стосується нічного апное. Цей стан розглядають як окремий чинник ризику резистентної гіпертензії [25]. Обструктивне апное сну добре вивчене, тоді як інші порушення сну — гірше. У літературі найбільше даних про вплив тривалості сну на розвиток та перебіг ГХ.

Роль тривалості сну у формуванні гіпертонічної хвороби

За даними E. Kronholm та співавт., тривалість сну зменшилася в загальній популяції протягом останніх 30 років [37]. У США, за даними NSF, відбулося зменшення середньої тривалості сну з 9 год у 1910 р. до 7,5 год у 1975 р. та 6,8 год у 2005 р. У двох когортних дослідженнях (the Sleep Heart Health Study (SHHS) [26] і the National Health and Nutrition Examination Survey (NHNES)) [24] вперше виявлено асоціацію між тривалістю сну та ГХ.

Більшість досліджень використовували суб'єктивні самозвітні дані щодо тривалості сну, але K. L. Knutson та співавт. у додатковому дослідженні CARDIA (study of the coronary artery risk) виявили сильний зв'язок між короткою тривалістю сну та поширеністю ГХ за допомогою актиметрії для отримання об'єктивних вимірювань тривалості сну [35].

Установлено сильну кореляцію між тривалістю сну, оціненою за допомогою суб'єктивного анкетування та об'єктивної актиметрії [47], що дає підстави припустити, що дослідження, в яких використовують лише анкети, є досить інформативними.

Виявлено, що асоціація між самозвітною тривалістю сну та ГХ відрізнялась залежно від віку, статі [11] та регіону. У метааналізі 17 поперечних досліджень (105 432 учасники) та 6 поздовжніх досліджень (9 959 учасників) коротка тривалість сну була

пов'язана з підвищенням ризику ГХ на 20 %, особливо у пацієнтів обох статей молодше 65 років та жінок [79].

Метааналіз, проведений X. Guo та співавт. [29], до якого було залучено 27 досліджень, 21 поперечне та 6 поздовжніх досліджень чоловіків та жінок віком від 18 до 106 років у Північній і Південній Америці, Європі, Азії та Австралії. Об'єднані аналізи перехресних досліджень виявили сильний зв'язок як короткої, так і збільшеної тривалості сну з частотою ГХ, тоді як дослідження продемонстрували асоціацію лише між короткою тривалістю сну та ГХ. Також встановлено відсутність сильної асоціації між тривалістю сну та ГХ у населення Європи. За даними інших авторів, не встановлено наявності зв'язку між тривалістю сну та ризиком ГХ для населення Європейського регіону.

М. Naasck та співавт. припустили, що збільшення тривалості сну може бути ефективною поведінковою стратегією для зниження артеріального тиску. Пацієнти були рандомізовані на дві групи. Першу групу утворили пацієнти, яким штучно збільшили тривалість сну та час перебування у ліжку на 1 год щодня протягом 6 тиж, другу — пацієнти, які дотримувалися звичної тривалості сну. Рівень систолічного і діастолічного тиску протягом 24-годинного моніторингу значно знизився порівняно з вихідними даними у пацієнтів першої групи. Також встановлено, що подовження тривалості сну асоційоване зі збільшенням щоденної активності, оціненої за допомогою актиграфії [30].

Роль депривації сну у формуванні гіпертонічної хвороби

У літературі представлені дані щодо якості сну. У дослідженні в осіб з короткочасним пробудженням під час сну виявлено зміни серцевого ритму і артеріального тиску: порівняно з непорушеною якістю і тривалістю сну ніч з депривацією сну асоціювалася з підвищенням рівня систолічного та діастолічного артеріального тиску, прискоренням серцевого ритму в період між 21:00 та 02:00. Зазначені симптоми зберігалися вранці [49].

О. Toshikubo та співавт. [74] провели 24-годинний моніторинг артеріального тиску у чоловіків, які регулярно мали понаднормову роботу. Моніторинг здійснювали протягом звичайного робочого дня (середня тривалість сну — 8,0 год) і дня з періодами депривації сну (середня тривалість сну — 3,6 год). Систолічний та діастолічний артеріальний тиск і частота серцевих скорочень зростали в день після переривання сну порівняно з днем, коли сон не порушувався. Також встановлено, що після депривації сну

підвищувалося виділення норадреналіну із сечею [74]. Таким чином, можна зробити висновок, що переривчастий сон може бути пов'язаний з підвищенням рівня артеріального тиску і частоти серцевих скорочень через активацію симпатoadrenalової системи.

Активацию симпатичної нервової системи також виявили J. L. Dettoni та співавт. [18] у дослідженні у здорових європейських чоловіків порушень якості сну. П'ять ночей з непорушеним сном чергували з п'ятьма ночами з перериванням сну на 1,5 год. Це помірне недосипання не змінило показників серцевого ритму і артеріального тиску, але призвело до значного підвищення рівня норадреналіну в плазмі крові [18].

Роль інсомнії у формуванні гіпертонічної хвороби

У сучасній літературі недостатньо даних про зв'язок між інсомнією та ГХ. Хоча коротка тривалість сну та безсоння класично пов'язані, але це різні порушення сну, що формують різні ускладнення. Безсоння призводить до незадоволення якістю сну та денних наслідків, які не завжди можна пояснити скороченням тривалості сну. Особи з короткою тривалістю сну не обов'язково страждають від безсоння.

J. Fernandez-Mendoza та співавт. установили, що частота ГХ зросла в 3,5 разу на тлі зниження тривалості сну до 5-6 год і в 5,1 разу, коли тривалість сну була < 5 год. Хронічне безсоння з короткою тривалістю сну (< 6 год) асоційоване з підвищеним ризиком виникнення ГХ [21].

Роль рухових розладів, асоційованих зі сном, у формуванні гіпертонічної хвороби

Зміни тривалості або якості сну через рухові розлади, пов'язані зі сном, вважають пов'язаними з поширеністю ГХ [32].

У шведському дослідженні, в якому взяли участь 4 тис. чоловіків віком від 18 до 64 років, вивчали зв'язок між руховими розладами, асоційованими зі сном, та наявністю соматичних захворювань. Недоліком дослідження було те, що порушення сну діагностували за допомогою анкети, яка містила запитання про звички щодо сну, симптоми денної сонливості, соматичні та нервово-психічні скарги. Чотири запитання стосувалися симптомів рухових розладів сну, прийнятих як мінімальний діагностичний критерій Міжнародною дослідницькою групою синдрому рухових розладів сну (International Restless Legs Syndrome Study Group). Установлено, що пацієнти з руховими розладами сну частіше повідомляли про депресивний настрій (відношення шансів (ВШ) 2,6 (95 % довірчий інтервал (ДІ) 1,8–3,8))

та скаржилися на зниження лібідо (ВШ 2,2 (95 % ДІ 1,4–3,3)), у них частіше траплялися ГХ (ВШ 1,5 (95 % ДІ 0,9–2,4)) та інші серцево-судинні захворювання (ВШ 2,5 (95 % ДІ 1,4–4,3)) [75].

J. W. Winkelman та співавт. у дослідженні Wisconsin sleep cohort за участю 2821 пацієнта виявили більшу поширеність ГХ серед пацієнтів з руховими розладами, асоційованими зі сном [81].

A. Lindner та співавт. провели дослідження, в яке рандомізували 100 пацієнтів після трансплантації нирки та 50 осіб, які перебували на гемодіалізі. Для діагностики порушень сну використовували полісомнографію. Оцінювали 10-річний ризик розвитку ішемічної хвороби серця та інсульту для всіх пацієнтів за допомогою Фреймінгемського показника та його модифікованої версії. Висока рухова активність під час сну є незалежним предиктором вищого серцево-судинного ризику у пацієнтів з хронічною хворобою нирок, яка діагностована у 27 % пацієнтів після трансплантації та 42 % осіб, які перебували на діалізі ($p = 0,094$). Пацієнти мали вищий 10-річний оціночний ризик інсульту в групі після трансплантації (10 (7–17) та 5 (4–10), $p = 0,002$) та ішемічної хвороби серця в групі після трансплантації (18 (8–22) і 7 (4–14), $p = 0,002$) та групі осіб на гемодіалізі (11 (5–18) і 4 (1–9), $p = 0,032$) [46].

У пацієнтів, які мали > 35 рухів на годину, що визначали за допомогою полісомнографії, була більшою гіпертрофія лівого шлуночка [52].

Таким чином, багато даних підтверджують зв'язок між тривалістю сну та його якістю і ГХ та ЦД 2 типу, але ні тривалість сну, ні його якість не є клінічними діагнозами, тоді як інсомнія, що обов'язково виявляється денними симптомами, є діагнозом, що потребує корекції. Досліджень зв'язку між інсомнією та ГХ і ЦД 2 типу практично немає.

Роль антигіпертензивної терапії у формуванні порушень сну

Одним зі складних і важливих питань є зв'язок між антигіпертензивною терапією та порушеннями сну. Багато досліджень виявили зв'язок між характеристиками сну і артеріальним тиском та ГХ. Крім того, хворі на ГХ через деякий час можуть потребувати зміни антигіпертензивної терапії залежно від досягнутого рівня артеріального тиску [7]. У дослідженні встановлено, що хворі на ГХ частіше вживають снодійні препарати [62].

Варті уваги дані проспективного когортного дослідження за участю 752 хворих на ГХ (середній вік – 69,9 року). Установлено, що регулярний прийом снодійних препаратів був пов'язаний з ризиком збільшення кількості антигіпертензивних препаратів. Важливо, що цей зв'язок спостерігали

незалежно від тривалості та якості сну, індексу маси тіла, дієти або фізичних навантажень.

N. Tanabe та співавт. провели фармакоепідеміологічне дослідження, метою якого було вивчити захворюваність на безсоння у пацієнтів із ГХ, а також як різна антигіпертензивна терапія може вплинути на якість і тривалість сну. Для аналізу використовували бази даних післямаркетингового спостереження. Рівень захворюваності на безсоння у пацієнтів із ГХ, які отримували антигіпертензивну терапію, становив 0,77 на 100 людино-років. Чинниками, що призводили до виникнення безсоння, були прийом α -блокаторів (ВШ 2,38 (95 % ДІ 1,14–4,98)), β -блокаторів (ВШ 1,54 (95 % ДІ 0,99–2,39)), блокаторів кальцієвих каналів (ВШ 0,62 (95 % ДІ 0,43–0,90)), інгібіторів ангіотензинперетворювального фермента (ВШ 1,76 (95 % ДІ 1,27–2,44)). Це дослідження виявило потенційні чинники, які можуть допомогти спрогнозувати виникнення безсоння у пацієнтів із ГХ на тлі прийому антигіпертензивної терапії [65, 71].

Роль порушень сну у формуванні цукрового діабету 2 типу

Інсомнія пов'язана з ризиком розвитку ЦД 2 типу [4]. Понад 40 % пацієнтів із ЦД 2 типу страждають від безсоння [55].

Проведено кілька досліджень, щоб установити механізм впливу порушень сну на розвиток та прогресування ЦД 2 типу (Sridhar and Madhu, 1994; Spiegel et al., 2005, 1999; Qian et al., 2013; Knutson et al., 2007; Knutsson, 2003; Gale et al., 2011; Leproult et al., 2014). Припускають, що вплив штучного світла, зменшення тривалості сну і нічний спосіб життя спричиняють циркадні зміни, що призводять до порушень обміну речовин, наприклад, ожиріння та ЦД 2 типу. Зменшення тривалості сну < 6 год через тривалий вплив штучного світла спричиняє порушення транскрипції білка, посилення апоптозу β -клітин підшлункової залози, що призводить до розвитку ЦД [23].

Доведено, що безсоння та ЦД 2 типу посилюють один одного, і це призводить до збільшення темпу розвитку кожного стану [69]. Це підтверджується висновками про те, що гірша якість сну пов'язана з більшою поширеністю [57] та захворюваністю [82] на ЦД 2 типу в загальній популяції.

Інше дослідження показало, що наявність інсомнії пов'язана з більшою концентрацією глікованого гемоглобіну у хворих на ЦД 2 типу. Виявлена квадратична асоціація, а саме менша тривалість сну пов'язана з вищим рівнем глікованого гемоглобіну порівняно з тривалістю сну

6,5–7,4 год (р для квадратичної тенденції < 0,001) [60]. Більшість досліджень оцінювали якість сну за допомогою опитувальників [82], лише в деяких дослідженнях використовували одноканальну електроенцефалографію, щоб точно оцінити якість сну. Остання незалежно асоціювалася з підвищенням рівня глікованого гемоглобіну у пацієнтів із ЦД 2 типу [83].

У багатьох наукових роботах зареєстровано, що штучне короткочасне обмеження сну спричиняє зміни вуглеводного обміну у здорових осіб [19]. З огляду на це, японські вчені Toi Norikazu та співавт. припустили, що поліпшення якості сну може сприяти поліпшенню вуглеводного обміну. Проведене дослідження продемонструвало, що лікування безсоння суворексантом протягом 3 днів значно збільшило тривалість і поліпшило якість сну. Середній рівень глюкози знизився з $(157,7 \pm 22,9)$ до $(152,3 \pm 17,8)$ мг/дл, індекс інсулінорезистентності – з $4,0 \pm 2,8$ до $2,9 \pm 1,6$. Також дослідниками встановлено, що поліпшення якості сну не лише поліпшує глікемічний статус, а й знижує активність симпатико-адреналової системи, що може позитивно впливати на профіль артеріального тиску.

Інші вчені не виявили зв'язку між порушеннями сну та ЦД 2 типу [20], однак у більшості досліджень вивчали зв'язок між тривалістю сну і ЦД 2 типу і не оцінювали якості сну [77].

Дослідження The Hispanic Community Health Study/Study of Latinos (HCHS/SOL) показало, що зменшення як тривалості, так і якості сну асоціюється з ризиком розвитку ЦД 2 типу та ожиріння у латиноамериканських пацієнтів [12].

Схожі дані отримані й іншими вченими. Так, проспективне когортне дослідження, проведене в Шотландії, показало, що сумарний час тривалості безсоння був пов'язаний із збільшенням захворюваності на ЦД 2 типу на 34 % [28]. Перехресне опитування з Японії за участю 622 пацієнтів з ЦД 2 типу (середній вік – $(56,1 \pm 9,6)$ року) та 622 осіб контрольної групи, в якому порушення сну оцінювали за допомогою японської версії Пітсбурзького індексу якості сну (Japanese version of the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI-J)), виявило у групі ЦД 253 (43,9 %) пацієнтів з порушеннями сну. Пацієнти цієї групи мали вищий середній показник PSQI-J ($p < 0,01$). Це свідчить про те, що хворі на ЦД 2 типу частіше мають симптоми порушень сну [56].

В історичному когортному дослідженні, проведеному в Тайвані, продемонстровано, що захворюваність на ЦД 2 типу серед осіб із безсонням була значно вищою, ніж серед пацієнтів без безсоння (34,7 і 24,3 випадку на 1000 людино-років) [43].

Перехресне дослідження за участю 1741 пацієнта із США показало, що хронічне безсоння асоціювалося з високим ризиком розвитку ЦД 2 типу [76].

Отже, безсоння може бути незалежним чинником ризику виникнення ЦД 2 типу.

Зв'язок між порушеннями сну та обміном ліпідів

Несприятливий ліпідний профіль крові, зокрема високий рівень загального холестерину і холестерину ліпопротеїнів низької густини, — встановлений чинник ризику розвитку серцево-судинних захворювань. На вміст ліпідів впливають такі чинники ризику, як дієта, тютюнокуріння та фізичні навантаження. Чи пов'язані тривалість та якість сну з ліпідами крові не відомо. Вплив тривалості сну на ліпідний обмін біологічно обумовлений. Обмеження сну пов'язане зі зміною метаболізму, вмістом гормонів голоду (соматотропний гормон, кортизол, лептин та грелін) [9]. Крім того, сон може впливати на харчову поведінку та фізичні навантаження. Скорочення тривалості сну і недостатнє його відновлення були пов'язані зі змінами в харчуванні, а саме зі збільшенням калоражу та споживання жиру [27].

Деякі систематичні огляди досліджень свідчать про відсутність зв'язку між тривалістю сну і ліпідним профілем [5], але останніми роками започатковано дослідження впливу якості та сну на ліпідний обмін. R. Nadeem та співавт. провели метааналіз 64 обсерваційних досліджень за участю 18 116 пацієнтів. Установлено, що обструктивне апное сну асоціюється зі значно вищим ризиком виникнення дисліпідемії [54], але недоліком цього дослідження було те, що не оцінювали тривалості сну.

М. Kruisbrink та співавт. провели перший системний аналіз баз даних PubMed та Embase (до 9 вересня 2017 р.), метою якого було встановити зв'язок між тривалістю та якістю сну і частотою виникнення дисліпідемій. З'ясовано, що скорочення тривалості сну пов'язане з ризиком розвитку дисліпідемії (ВШ 1,01 (95 % ДІ 0,93–1,10), а також з незначним підвищенням рівня загального холестерину (відносний

кумулятивний ризик — 1,10 (95 % ДІ 0,99–1,22), $p = 0,07$) [39].

Установлено, що залежність між тривалістю сну і рівнем холестерину ліпопротеїнів високої густини (ХС ЛПВГ) має вигляд U-кривої. Низький вміст ХС ЛПВГ мали пацієнти з тривалістю сну < 6 год і > 8 год. У тих, хто спав < 7 год, рівень ХС ЛПВГ на 31,1 % перевищував показник осіб з меншою тривалістю сну [44]. Н. В. Deng та співавт. при аналізі даних 162 121 пацієнта встановили вищий ризик зниження вмісту ХС ЛПВГ у тих, хто спав < 6 год (відношення ризиків — 1,08 (95 % ДІ 1,02–1,15) [17]. У роботі Т. Okamura та співавт. встановлено зв'язок між коротким сном (< 5 год) і низьким вмістом ХС ЛПВГ та високим рівнем тригліцеридів як для чоловіків, так і для жінок [61]. А. Smiley та співавт. при обстеженні 2705 пацієнтів не виявили зв'язку між коротким сном і вмістом ХС ЛПВГ [70]. N. T. Vozoris не встановив зв'язку між безсонням і розвитком дисліпідемії в осіб, які не отримували снодійних препаратів [78].

У дослідженні N. Makarem та співавт. взяли участь жінки без захворювань серцево-судинної системи. Для розрахунку серцево-судинного ризику, крім рівня холестерину та глюкози і артеріального тиску, використовували оцінку поведінкових чинників ризику (фізична активність, тютюнокуріння, харчова поведінка). Установлено, що залежність між серцево-судинним ризиком і тривалістю сну має U-подібний характер. Пацієнтки зі сном < 7 год і ≥ 7 год мали високий серцево-судинний ризик [51].

У дослідженні С. R. Rouleau та співавт. продемонстровано, що зменшення виявів безсоння в осіб, які мали серцево-судинні захворювання, протягом 12 тиж супроводжувалося зниженням рівня холестерину ліпопротеїнів низької густини з 2,29 до 1,43 ммоль/л. Оскільки для корекції безсоння використано збільшення фізичної активності, не можна асоціювати ці зміни лише з корекцією інсомнії [65].

Таким чином, порушення сну є важливим інтегральним показником, який може впливати не лише на якість життя, а й на компенсацію гемодинамічних показників і вуглеводного та ліпідного обміну.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження, редагування — Г. І.;

збір та опрацювання матеріалу — О. Б., Г. І.; написання тексту — О. Б.

Список літератури

1. Гусев Е.И., Коновалов А.Н., Скворцова В.И., Гехт А.Б. Неврология. Национальное руководство. — М.: Гэотар-Медиа, 2009. — 1035 с.
2. Полуэктов М.Г. Первичные и вторичные инсомнии и расстройства дыхания во сне // Журнал неврологии и психиатрии. — 2011. — № 9. — С. 2.

3. Ackermann K., Plomp R., Lao O. et al. Effect of sleep deprivation on rhythms of clock gene expression and melatonin in humans // *Chronobiol Int.* — 2013. — Vol. 30 (7). — P. 901—909. doi: 10.3109/07420528.2013.784773.
4. Anothaisintawee T., Reutrakul S., van Cauter E., Thakkinstian A. Sleep disturbances compared to traditional risk factors for diabetes development: systematic review and meta-analysis // *Sleep Med. Rev.* — 2016. — Vol. 30. — P. 11—24. doi: 10.1016/j.smrv.2015.10.002.
5. Araghi M. H., Thomas G. N., Taheri S. The potential impact of sleep duration on lipid biomarkers of cardiovascular disease // *Clin. Lipidol.* — 2012. — Vol. 7. — P. 443—453. <https://doi.org/10.2217/clp.12.43>.
6. Ayada C., Toru, Korkut Y. The relationship of stress and blood pressure effectors // *Hippokratia.* — 2015. — Vol. 19 (2). — P. 99—108.
7. Banegas J. R., Navarro-Vidal B., Ruilope L. M. et al. Trends in hypertension control among the older population of Spain from 2000 to 2001 to 2008 to 2010: role of frequency and intensity of drug treatment // *Circ Cardiovasc. Qual Outcomes.* — 2015. — Vol. 8 (1). — P. 67—76. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.114.001191.
8. Bertisch S. M., Pollock B. D., Mittleman M. A. et al. Insomnia with objective short sleep duration and risk of incident cardiovascular disease and all-cause mortality: Sleep Heart Health Study // *Sleep.* — 2018. — Vol. 41. — zsy047.
9. Broussard J., Brady M. J. The impact of sleep disturbances on adipocyte function and lipid metabolism // *Best Pract Res. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2010. — Vol. 24. — P. 763—773.
10. Buysse D. J. Insomnia // *JAMA.* — 2013. — Vol. 309 (7). — P. 706—716. doi: 10.1001/jama.2013.193.
11. Cappuccio F. P., Stranges S., Kandala N. B. et al. Gender-specific associations of short sleep duration with prevalent and incident hypertension: the Whitehall II study // *Hypertension.* — 2007. — Vol. 50. — 693e700.
12. Cespedes E. M., Dudley K. A., Sotres-Alvarez D. et al. Joint associations of insomnia and sleep duration with prevalent diabetes: the Hispanic Community Health Study/Study of Latinos (HCHS/SOL) // *J. Diabetes.* — 2016. — Vol. 8. — P. 387—397. doi: 10.1111/1753-0407.12308
13. Cirelli C., Benca R., Eichler A. F. Insufficient Sleep: Definition, Epidemiology, and Adverse Outcomes. 2017. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/insufficient-sleep-definition-epidemiology-and-adverse-outcomes> (accessed on 21 November 2018).
14. Dahl R. E. The consequences of insufficient sleep for adolescents: Links between sleep and emotional regulation // *Phi Delta Kappan.* — 1999. — Vol. 80. — P. 354—359.
15. Daley M., Morin C. M., LeBlanc M., Gregoire J.-P., Savard J. The economic burden of insomnia: direct and indirect costs for individuals with insomnia syndrome, insomnia symptoms, and good sleepers // *Sleep.* — 2009. — Vol. 32. — P. 55—64.
16. Dean G. E., Weiss C., Morris J. L., Chasens E. R. Impaired sleep: A multifaceted geriatric syndrome // *Nurs Clin. N. Am.* — 2017. — Vol. 52 (3). — P. 387—404.
17. Deng H. B., Tam T., Zee B. C. et al. Short sleep duration increases metabolic impact in healthy adults: A population-based cohort study // *Sleep.* — 2017. — Vol. 40 (10). doi: 10.1093/sleep/zsx130.
18. Dettoni J. L., Consolim-Colombo F. M., Drager L. F. et al. Cardiovascular effects of partial sleep deprivation in healthy volunteers // *J. Appl. Physiol.* — 2012. — Vol. 113 (2). — 232e6. doi: 10.1152/jappphysiol.01604.2011.
19. Donga E., van Dijk M., van Dijk J. G. et al. A single night of partial sleep deprivation induces insulin resistance in multiple metabolic pathways in healthy subjects // *Clin. Endocrinol. Metab.* — 2010. — Vol. 95. — P. 2963—2968. doi: 10.1210/jc.2009-2430.
20. Engeda J., Mezuk B., Ratliff S., Ning Y. Association between duration and quality of sleep and the risk of pre-diabetes: evidence from NHANES // *Diabet Med.* — 2013. — Vol. 30. — P. 676—680.
21. Fernandez-Mendoza J., Vgontzas A. N., Liao D. et al. Insomnia with objective short sleep duration and incident hypertension: the Penn State Cohort // *Hypertension.* — 2012. — Vol. 60. — 929e35.
22. Ford D. E., Kamerow D. B. Epidemiologic study of sleep disturbances and psychiatric disorders. An opportunity for prevention? // *JAMA.* — 1989. — Vol. 262. — P. 1479—1484.
23. Gale J. E., Cox H. I., Qian J., Block G. D., Colwell C. S., Matveyenko A. V. Disruption of circadian rhythms accelerates development of diabetes through pancreatic beta-cell loss and dysfunction // *J. Biol. Rhythms.* — 2011. — Vol. 26 (5). — P. 423—433. doi: 10.1177/0748730411416341.
24. Gangwisch J. E., Heymsfield S. B., Boden-Albala B. et al. Short sleep duration as a risk factor for hypertension: analyses of the first National Health and Nutrition Examination Survey // *Hypertension.* — 2006. — Vol. 47. — 833e9.
25. Gonzaga C., Bertolami A., Bertolami M., Amodeo C., Calhoun D. Obstructive sleep apnea, hypertension and cardiovascular diseases // *J. Hum. Hypertension.* — 2015. — Vol. 29. — P. 705—712.
26. Gottlieb D. J., Redline S., Nieto F. J. et al. Association of usual sleep duration with hypertension: the Sleep Heart Health Study // *Sleep.* — 2006. — Vol. 29. — 1009e14.
27. Grandner M. A., Jackson N., Gerstner J. R., Knutson K. L. Sleep symptoms associated with intake of specific dietary nutrients // *J. Sleep Res.* — 2014. — Vol. 23 (1). — P. 22—34. doi: 10.1111/jsr.12084.
28. Green M. J., Espie C. A., Popham F., Robertson T., Benzeval M. Insomnia symptoms as a cause of type 2 diabetes incidence: a 20 year cohort study // *BMC Psychiatry.* — 2017. — Vol. 17. — P. 94.
29. Guo X., Zheng L., Wang J., Zhang X., Li J., Sun Y. Epidemiological evidence for the link between sleep duration and high blood pressure: a systematic review and meta-analysis // *Sleep Med.* — 2013. — Vol. 14. — 324e32.
30. Haack M., Serrador J., Cohen D., Simpson N., Meier-Ewert H., Mullington J. M. Increasing sleep duration to lower beat-to-beat blood pressure: a pilot study // *J. Sleep Res.* — 2013. — Vol. 22 (3). — 295e304.
31. Hafner M., Stepanek M., Taylor J., Troxel W. M., van Stolk C. Why sleep matters-the economic costs of insufficient sleep: A cross-country comparative analysis // *Rand Health Q.* — 2017. — Vol. 6 (4). — P. 11.
32. Innes K. E., Selve T. K., Agarwal P. Restless legs syndrome and conditions associated with metabolic dysregulation, sympathoadrenal dysfunction, and cardiovascular disease risk: a systematic review // *Sleep Med. Rev.* — 2012. — Vol. 16. — 309e39.
33. Johnson E. O. Epidemiology of insomnia: from adolescence to old age // *Sleep. Medicine Clinics.* — 2006. — Vol. 1 (3). — P. 305—317. doi: 10.1016/j.jsmc.2006.06.006.
34. Khan M. S., Aouad R. The Effects of insomnia and sleep loss on cardiovascular disease // *Sleep. Med. Clin.* — 2017. — Vol. 12 (2). — P. 167—177. doi: 10.1016/j.jsmc.2017.01.005.
35. Knutson K. L., van Cauter E., Rathouz P. J. et al. Association between sleep and blood pressure in midlife: the CARDIA sleep study // *Arch. Intern. Med.* — 2009. — Vol. 169. — 1055e61.
36. Kronholm E., Hlrma M., Hublin C., Aro A. R., Partonen T. Self-reported sleep duration in Finnish general population // *J. Sleep Res.* — 2006. — Vol. 15. — P. 276—290.
37. Kronholm E., Partonen T., Laatikainen T. et al. Trends in self-reported sleep duration and insomnia-related symptoms in Finland from 1972 to 2005: a comparative review and re-analysis of Finnish population samples // *J. Sleep Res.* — 2008. — Vol. 17. — 54e62.
38. Krueger P. M., Friedman E. M. Sleep duration in the United States: A cross-sectional population-based study // *Am. J. Epidemiol.* — 2009. — Vol. 169. — P. 1052—1063.
39. Kruisbrink M., Robertson W., Ji C., Miller M. A., Geleijnse J. M., Cappuccio F. P. Association of sleep duration and quality with blood lipids: a systematic review and meta-analysis of prospective studies // *BMJ. — Open.* — 2017. — Vol. 7 (12). — e018585. doi: 10.1136/bmjopen-2017-018585.
40. Lanfranchi P. A., Pennestri M. H., Fradette L., Dumont M., Morin C. M., Montplaisir J. Nighttime blood pressure in normotensive subjects with chronic insomnia: implications for cardiovascular risk // *Sleep.* — 2009. — Vol. 32. — 760e6.
41. Leger D., Guilleminault C., Bader G., Luvy E., Paillard M. Medical and socio-professional impact of insomnia // *Sleep.* — 2002. — Vol. 25. — P. 625—629.
42. Legramante J. M., Galante A. Sleep and hypertension: a challenge for the autonomic regulation of the cardiovascular system // *Circulation.* — 2005. — Vol. 112. — 786e8.
43. Lin C. L., Chien W. C., Chung C. H., Wu F. L. Risk of type 2 diabetes in patients with insomnia: a population-based historical cohort study // *Diabetes Metab Res. Rev.* — 2018. — Vol. 34 (1). doi: 10.1002/dmrr.2930.
44. Lin P., Chang K. T., Lin Y. A., Tzeng I. S., Chuang H. H., Chen J. Y. Association between self-reported sleep duration and serum lipid profile in a middle-aged and elderly population in Taiwan: a community-based, cross-sectional study // *BMJ. — Open.* — 2017. — Vol. 7 (10). — e015964. doi: 10.1136/bmjopen-2017-015964.

45. Lindberg E., Janson C., Johannessen A. et al. Sleep time and sleep-related symptoms across two generations — results of the community-based RHINE and RHINESSA studies // *Sleep Med.* — 2020. — Vol. 69. — P. 8—13. doi: 10.1016/j.sleep.2019.12.017.
46. Lindner A., Fornadi K., Lazar A.S. et al. Periodic limb movements in sleep are associated with stroke and cardiovascular risk factors in patients with renal failure // *J. Sleep Res.* — 2012. — Vol. 21. — 297e307.
47. Lockley S.W., Skene D.J., Arendt J. Comparison between subjective and actigraphic measurement of sleep and sleep rhythms // *J. Sleep Res.* — 1999. — Vol. 8. — 175e83.
48. Lombardi F., Parati G. An update on: cardiovascular and respiratory changes during sleep in normal and hypertensive subjects // *Cardiovasc. Res.* — 2000. — Vol. 45. — 200e11.
49. Lusardi P., Mugellini A., Preti P., Zoppi A., Derosa G., Fogari R. Effects of a restricted sleep regimen on ambulatory blood pressure monitoring in normotensive subjects // *Am. J. Hypertens.* — 1996. — Vol. 9. — 503e5.
50. Magee C.A., Iverson D.C., Caputi P. Factors associated with short and long sleep // *Prev. Med.* — 2009. — Vol. 49. — P. 461—467.
51. Makarem N., St-Onge M.P., Liao M., Lloyd-Jones D.M., Aggarwal B. Association of sleep characteristics with cardiovascular health among women and differences by race/ethnicity and menopausal status: findings from the American Heart Association Go Red for Women Strategically Focused Research Network // *Sleep Health.* — 2019. — Vol. 5(5). — P. 501—508. doi: 10.1016/j.sleh.2019.05.005.
52. Mirza M., Shen W.K., Sofi A., Jahangir A., Mori N., Tajik A.J. Frequent periodic leg movement during sleep is associated with left ventricular hypertrophy and adverse cardiovascular outcomes // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* — 2013. — Vol. 26. — 783e90.
53. Moller-Levet C.S., Archer S.N., Bucca G. et al. Effects of insufficient sleep on circadian rhythmicity and expression amplitude of the human blood transcriptome // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* — 2013. — Vol. 110(12). — E1132—1141. doi: 10.1073/pnas.1217154110.
54. Nadeem R., Singh M., Nida M. et al. Effect of obstructive sleep apnea hypopnea syndrome on lipid profile: a meta-regression analysis // *J. Clin. Sleep Med.* — 2014. — Vol. 10(5). — P. 475—489. doi: 10.5664/jcsm.3690.
55. Narisawa H., Komada Y., Miwa T. et al. Prevalence, symptomatic features, and factors associated with sleep disturbance/insomnia in Japanese patients with type-2 diabetes // *Neuropsychiatr Dis. Treat.* — 2017. — Vol. 13. — P. 1873—1880.
56. Nevado-Holgado A.J., Kim C.H., Winchester L., Gallacher J., Lovestone S. Commonly prescribed drugs associate with cognitive function: a cross-sectional study in UK Biobank // *BMJ.* — Open. — 2016. — Vol. 6(11). — e012177. doi: 10.1136/bmjopen-2016-012177.
57. Nilsson P.M., Rööst M., Engström G., Hedblad B., Berglund G. Incidence of diabetes in middle-aged men is related to sleep disturbances // *Diabetes Care.* — 2004. — Vol. 27. — P. 2464—2469.
58. Nishitani N., Sakakibara H., Akiyama I. Short sleeping time and job stress in Japanese white-collar workers // *Open Sleep J.* — 2013. — Vol. 6. — P. 104—109.
59. Ohayon M.M., Smirne S. Prevalence and consequences of insomnia disorders in the general population of Italy // *Sleep Med.* — 2002. — Vol. 3. — P. 115—280.
60. Ohkuma T., Fujii H., Iwase M. et al. Impact of sleep duration on obesity and the glycemic level in patients with type 2 diabetes: the Fukuoka Diabetes Registry // *Diabetes Care.* — 2013. — Vol. 36. — P. 611—617. doi: 10.2337/dc12-0904.
61. Okamura T., Hashimoto Y., Hamaguchi M., Obara A., Kojima T., Fukui M. Short sleep duration is a risk of incident nonalcoholic fatty liver disease: a population-based longitudinal study // *J. Gastrointest. Liver Dis.* — 2019. — Vol. 28(1). — P. 73—81. doi: 10.15403/jgld.2014.1121.281.alc.
62. Petrov M.E., Howard V.J., Kleindorfer D., Grandner M.A., Molano J.R., Howard G. Over-the-counter and prescription sleep medication and incident stroke: the REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke study // *J. Stroke // Cerebrovasc. Dis.* — 2014. — Vol. 23. — P. 2110—2116.
63. Quera-salva M.A., Orluc A., Goldenberg F., Guilleminault C. Insomnia and use of hypnotics: study of a French population // *Sleep.* — 1991. — Vol. 14. — P. 386—391.
64. Riemann D., Nissen C., Palagini L., Otte A., Perlis M.L., Spiegelhalder K. The neurobiology, investigation, and treatment of chronic insomnia // *Lancet. — Neurol.* — 2015. — Vol. 14. — P. 547—558.
65. Rouleau C.R., Toivonen K., Aggarwal S., Arena R., Campbell T.S. The association between insomnia symptoms and cardiovascular risk factors in patients who complete outpatient cardiac rehabilitation // *Sleep Med.* — 2017. — Vol. 32. — P. 201—207. doi: 10.1016/j.sleep.2017.01.005.
66. Samizo K., Kawabe E., Hinotsu S. et al. Comparison of losartan with ACE inhibitors and dihydropyridine calcium channel antagonists: a pilot study of prescription-event monitoring in Japan // *Drug Saf.* — 2002. — Vol. 25(11). — P. 811—821. doi: 10.2165/00002018-200225110-00005.
67. Sayk F., Teckentrup C., Becker C. et al. Effects of selective slow-wave sleep deprivation on nocturnal blood pressure dipping and daytime blood pressure regulation // *Am. J. Physiol. — Regul. Integr. Comp. Physiol.* — 2010. — Vol. 298. — R191e7.
68. Silva-Costa A., Griep R.H., Rotenberg L. Associations of a short sleep duration, insufficient sleep, and insomnia with self-rated health among nurses // *PLoS ONE.* — 2015. — Vol. 10. — e0126844.
69. Skomro R.P., Ludwig S., Salamon E., Kryger M.H. Sleep complaints and restless legs syndrome in adult type 2 diabetics // *Sleep Med.* — 2001. — Vol. 2. — P. 417—422.
70. Smiley A., King D., Harezlak J., Dinh P., Bidulescu A. The association between sleep duration and lipid profiles: the NHANES 2013—2014 // *J. Diabetes Metab. Disord.* — 2019. — Vol. 18(2). — P. 315—322. doi: 10.1007/s40200-019-00415-0.
71. Tanabe N., Fujita T., Fujii Y., Orii T. Investigation of the factors that contribute to the onset of insomnia in hypertensive patients by using a post-marketing surveillance database, Yakugaku Zasshi // *Journal of the Pharmaceutical Society of Japan.* — 2011. — Vol. 131(5). — P. 669—677. doi: 10.1248/yakushi.131.669.
72. Taylor D.J., Mallory L.J., Lichstein K.L., Durrence H.H., Riedel B.W., Bush A.J. Comorbidity of chronic insomnia with medical problems // *Sleep.* — 2007. — Vol. 30(7). — P. 213—218. doi: 10.1093/sleep/30.2.213.
73. The International Classification of Sleep Disorders. — Third Edition. American Academy of sleep medicine, 2014. Available from: <http://www.aasmnet.org/store/product.aspx?pid=849>.
74. Tochikubo O., Ikeda A., Miyajima E., Ishii M. Effects of insufficient sleep on blood pressure monitored by a new multi biomedical recorder // *Hypertension.* — 1996. — Vol. 27. — 1318e24.
75. Ulfberg J., Nystrom B., Carter N., Edling C. Prevalence of restless legs syndrome among men aged 18 to 64 years: an association with somatic disease and neuropsychiatric symptoms // *Mov. Disord.* — 2001. — Vol. 16. — 1159e63.
76. Vgontzas A., Pavloviz J.M. Sleep disorders and migraine: Review of literature and potential pathophysiology mechanisms // *Headache.* — 2018. — Vol. 58(7). — P. 1030—1039. doi: 10.1111/head.13358.
77. Von Ruesten A., Weikert C., Fietze I., Boeing H. Association of sleep duration with chronic diseases in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam Study // *PLoS One.* — 2012. — Vol. 7. — e30972.
78. Vozoris N.T. Insomnia symptoms are not associated with dyslipidemia: A population-based study // *Sleep.* — 2016. — Vol. 39(3). — P. 551—558. doi: 10.5665/sleep.5524.
79. Wang Q., Xi B., Liu M., Zhang Y., Fu M. Short sleep duration is associated with hypertension risk among adults: a systematic review and meta-analysis // *Hypertens Res.* — 2012. — Vol. 35. — 1012e8.
80. Weyerer S., Dilling H. Prevalence and treatment of insomnia in the community: Results from the Upper Bavarian field study // *Sleep.* — 1991. — Vol. 14. — P. 392—398.
81. Winkelman J.W., Finn L., Young T. Prevalence and correlates of restless legs syndrome symptoms in the Wisconsin Sleep Cohort // *Sleep Med.* — 2006. — Vol. 7. — 545e52.
82. Yaggi H.K., Araujo A.B., McKinlay J.B. Sleep duration as a risk factor for the development of type 2 diabetes // *Diabetes Care.* — 2006. — Vol. 29. — P. 657—661.
83. Yoda K., Inaba M., Hamamoto K. et al. Association between poor glycemic control, impaired sleep quality, and increased arterial thickening in type 2 diabetic // *PLoS One.* — 2015. — Vol. 10. — e0122521. doi: 10.1371/journal.pone.0122521.

O. O. Buriakovska, G. S. Isayeva

GI «L.T. Mala National Therapy Institute of NAMS of Ukraine», Kharkiv

The impact of sleep disorders on the formation and course of cardiovascular diseases. Review

It is well known that several common mechanisms of pathogenesis make the basis of formation of sleep disorders, hypertension, and type 2 diabetes mellitus (DM 2). First of all, one should take into account possible activation of the sympathoadrenal system, which underlies both the pathogenesis of hypertension and always accompane lack of quality sleep. It has been established that markers of systemic inflammation are raised in both chronic sleep disorders and hypertension and DM 2. Another unifying factor is the increase in aldosterone levels, which is characteristic of both sleep disorders and hypertension and DM 2. A number of studies have demonstrated the role of endothelial dysfunction in the development of chronic sleep disorders. Eating disorders, such as eating high-calorie meals at bedtime, are both a risk factor for diabetes and sleep disorders. Normally, there are circadian rhythms of blood pressure regulation and insulin production and secretion, which can be observed in circadian sleep disorders. An important factor that contributes to the formation of sleep disorders in patients with hypertension and diabetes is the increase in anxiety and depression, which also often accompany both conditions.

At the same time, it has not been established which factors exactly cause insomnia development in patients with hypertension and diabetes. There are no data on the occurrence of various sleep disorders in this group of patients in the Ukrainian population, the role of stress hormones in formation of chronic sleep disorders hasn't been investigated. The most important factor from the point of view of a practitioner is the data on the effects of medicinal products for the treatment of hypertension and diabetes on sleep quality. The role of non-medicinal correction, such as teaching patients the basics of sleep hygiene in the treatment and prevention of sleep disorders, has not been studied.

Thus, insomnia can act as both risk factor for hypertension and diabetes mellitus and often accompany them, significantly affecting the quality of life of patients, treatment effectiveness, and prognosis in this group of patients.

Keywords: insomnia, sleep disorders, hypertension, diabetes mellitus.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

Буряковська О. О., Ісаєва Г. С. Вплив порушень сну на формування та перебіг серцево-судинних захворювань // Український терапевтичний журнал. — 2022. — № 1—2. — С. 68—77. <http://doi.org/10.30978/UTJ2022-1-68>.

Буряковська О. О., Ісаєва Г. С. The impact of sleep disorders on the formation and course of cardiovascular diseases [in Ukrainian]. Ukrainian Therapeutic Journal. 2022;1—2:68-77. <http://doi.org/10.30978/UTJ2022-1-68>.

Метаболічно здорове і нездорове ожиріння: сучасні погляди на головні відмінності. Огляд літератури

Огляд літератури присвячено актуальній проблемі ожиріння, яке вважають незалежним чинником ризику для низки хронічних неінфекційних захворювань, зокрема серцево-судинних. Оскільки не в усіх осіб з ожирінням виникають метаболічні ускладнення і не завжди ожиріння негативно впливає на перебіг хвороби чи патологічних станів і загрожує передчасною смертю від них, зроблено акцент на існування двох типів ожиріння: метаболічно здорового (МЗО) і метаболічно нездорового (МНЗО). Наведено сучасні погляди на головні відмінності між фенотипами ожиріння. Висвітлено поняття МЗО, сучасні критерії його виявлення, поширеність у популяції. Обговорено чинники ризику трансформації МЗО в МНЗО з урахуванням ознак останнього. Наведено дані про ризики несприятливих клінічних наслідків при МЗО порівняно з МНЗО. Представлено сучасні погляди на головні відмінності метаболічно здорового і нездорового ожиріння за такими ознаками, як дія інсуліну, харчування, фізична активність, тривалість і якість сну, біологічні властивості жирової тканини (розподіл жирових відкладень, адипогенез і ліпогенез, розмір адипоцитів, оксигенація жирової тканини, ремоделювання екстрацелюлярного матриксу адипоцитів та інтерстиціальний фіброз, імунні клітини жирової тканини і запалення, ліполітична активність жирової тканини, продукція адипонектину). Наголошено, що МЗО є новою концепцією для стратифікації пацієнтів з високим ризиком серцево-судинних і метаболічних захворювань. З огляду на те, що для оцінки МЗО використовують різні критерії здорового метаболізму, слід не лише розробити єдине визначення МЗО, а й визначити контингенти осіб з МЗО з високим ризиком серцево-судинних і метаболічних захворювань.

Ключові слова:

ожиріння, фенотипи ожиріння, жирова тканина, метаболічне здоров'я, метаболічні розлади.

Як відомо, ожиріння вважають незалежним чинником ризику (ЧР) для низки хронічних неінфекційних захворювань, серед яких серцево-судинні захворювання (ССЗ) є провідною причиною смертності населення. Поширення ожиріння у світі є актуальною медико-соціальною проблемою через великі витрати на медичну допомогу та погіршення життя пацієнтів [4].

Часто ожиріння асоціюється з наявністю метаболічних порушень, таких як інсулінорезистентність (ІР), переддіабет, атерогенна дисліпидопрофілактика (ДЛП) з підвищеним рівнем тригліцеридів (ТГ) і низькою концентрацією холестерину (ХС) у складі ліпопротеїдів високої густини (ЛПВГ), неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП), метаболічний синдром (МС). Ці порушення є важливими ЧР ССЗ [36]. Однак не в усіх осіб з ожирінням виникають метаболічні ускладнення і не завжди ожиріння негативно впливає на перебіг хвороби чи патологічного стану або пов'язане з виникненням низки ускладнень, що загрожують життю, і передчасною смертю від них [18]. Тому ще у 1980-х запропоновано виділяти такі фенотипи ожиріння, як метаболічно здорове ожиріння (МЗО),



В. А. Чернишов

Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України, Харків

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Чернишов Володимир Анатолійович

д. мед. н., пров. наук. співр. відділу профілактики і лікування хвороб нирок при коморбідних станах

Стаття надійшла до редакції
1 лютого 2022 р.

© Український терапевтичний журнал, 2022

metabolically healthy obesity), метаболічно нездорове ожиріння (МНЗО, metabolically unhealthy obesity) та відсутність ожиріння (nonobesity) за нормального індексу маси тіла (ІМТ) [11].

Мета огляду літератури — висвітлити сучасні погляди на головні відмінності між метаболічно здоровим і нездоровим ожирінням.

Пошук даних проведено в інформаційних базах PubMed і Medline за період з 2014 до 2021 р. за ключовими словами «obesity», «obesity phenotypes», «adipose tissue», «metabolic health», «metabolic abnormalities». Для аналізу відібрано 44 статті.

Визначення метаболічно здорового ожиріння

У понад 30 дослідженнях зроблено спробу узагальнити поняття МЗО. У більшості з них МЗО визначено як наявність у пацієнта менш ніж двох із п'яти компонентів МС (підвищений або високий систолічний і діастолічний артеріальний тиск (АТ), висока сироваткова концентрація ТГ і низький вміст ХС у складі ЛПВГ, гіперглікемія натще та великий обвід талії (ОТ)) або відсутність компонентів за винятком ОТ. Додатковими діагностичними критеріями, які використовували в цих дослідженнях для визначення МЗО, були загальний ХС, ХС ліпопротеїдів низької густини, вміст у сироватці крові С-реактивного протеїну (С-РП), рівень глікемії за даними тесту толерантності до глюкози (ТТГ), індекси чутливості/резистентності до інсуліну — індекс НОМА-ІР (the homeostasis model assessment of insulin resistance), індекс Мацуди (індекс чутливості всього організму до інсуліну), швидкість інфузії глюкози під час гіперінсулінемічно-еуглікемічного клемп-тесту і результат інсуліноупресивного тесту [17, 35].

Результати клінічних і фундаментальних досліджень свідчать, що у пацієнтів з МЗО відсутній підвищений ризик смертності, ССЗ або цукрового діабету (ЦД) 2 типу порівняно з особами з нормальною масою тіла [36]. Фенотип МЗО зазвичай свідчить про сприятливий метаболічний профіль, який характеризується високим рівнем чутливості тканин до інсуліну, низьким рівнем захворюваності на артеріальну гіпертензію (АГ), сприятливим ліпідним спектром крові, задовільним розподілом жиру в організмі та низьким рівнем системних запальних реакцій [33]. Нині багато дослідників вважають, що критерії фенотипів ожиріння — це важливий інструмент, який можна використовувати для оцінки внеску різних типів розподілу жирової тканини у розвиток серцево-судинних і метаболічних захворювань. Деякі автори

використовують концепцію фенотипу МЗО як взаємозамінне поняття інсулінчутливого ожиріння [11].

Сучасні критерії виявлення осіб з МЗО ґрунтуються на відсутності у пацієнта діагнозу або терапії кардіометаболічних захворювань (КМЗ). Це означає, що у пацієнта немає переддіабету, ЦД 2 типу, АГ, ДЛП, НАЖХП, хронічної хвороби нирок або ССЗ і він не отримує гіпотензивної чи антидіабетичної терапії [11].

Критеріями здорового кардіометаболічного профілю є нормальний вміст ТГ у сироватці крові натще ($< 1,7$ ммоль/л або < 150 мг/дл). За рекомендаціями деяких дослідників [36] цей показник бажано утримувати на рівні $< 1,07$ ммоль/л (< 95 мг/дл). Вміст ХС у складі ЛПВГ для чоловіків має бути $> 1,03$ ммоль/л (≥ 40 мг/дл), для жінок $> 1,29$ ммоль/л (≥ 50 мг/дл), рівень глікемії натще для чоловіків $< 5,6$ ммоль/л (< 100 мг/дл) і для жінок $< 7,8$ ммоль/л (< 140 мг/дл) через 2 год орального ТТГ, АТ не має перевищувати 130/85 мм рт. ст. До удосконаленіших критеріїв МЗО, які можна визначити в спеціалізованих науково-дослідних закладах, належать внутрішньопечінковий вміст ліпідів для осіб без встановленої НАЖХП, а саме вміст ТГ у гепатоцитах $< 5\%$ об'єму печінки при ультразвуковому дослідженні або $< 5\%$ гепатоцитів з внутрішньоклітинним накопиченням ТГ при гістологічному дослідженні препарату печінкової тканини і показник чутливості тканин до інсуліну (швидкість внутрішньовенної інфузії глюкози під час проведення гіперінсулінемічно-еуглікемічного клемп-тесту (< 8 мг/кг вільної жирової маси) при швидкості інфузії інсуліну 40 мк ОД/(м²·хв)), оскільки багато осіб з ожирінням, резистентних до інсуліну, можуть мати нормоглікемію натще і нормальний результат орального ТТГ через компенсаторну гіперінсулінемію (ГІ) [22].

Поширеність метаболічно здорового ожиріння в популяції

При використанні як діагностичних критеріїв кількісних характеристик здорового кардіометаболічного профілю частота виявлення МЗО серед дорослих осіб з ожирінням європейського походження становить від 6 до 60% [40]. Загалом МЗО найбільш поширене серед жінок, переважно серед осіб молодого віку, аніж серед старших вікових груп. Найчастіше МЗО наявне в осіб з ІМТ < 35 кг/м², ніж у пацієнтів з ІМТ > 40 кг/м² [16, 17]. МЗО більш притаманне європейським, а не африканським, південноафриканським або південноазійським (індійського походження) популяціям [27].

Чинники ризику трансформації метаболічно здорового ожиріння в метаболічно нездорове

Відомо, що фенотипи ожиріння є результатом взаємодії генетичних, екологічних і поведінкових чинників, кожний з яких впливає на розподіл та накопичення вісцерального жиру, резистентність до інсуліну, тобто основні етіологічні чинники, що спричиняють розвиток МНЗО [33]. Особи з МНЗО характеризуються зменшеною масою підшкірного жиру, наявністю гіпертрофії адипоцитів, прозапальною активністю жирової тканини, ектопічною локалізацією вісцерального жиру, наявністю ІР і хронічних КМЗ [18]. Результати тривалих досліджень свідчать, що у 30–50 % осіб МЗО трансформується в МНЗО впродовж 4–20 років спостереження [12]. При такому терміні спостереження провідними чинниками конверсії МЗО у МНЗО є зниження чутливості тканин до інсуліну та підвищення рівня глікемії натще [5]. Ризик трансформації МЗО у МНЗО зростає з віком, у міру підвищення ІМТ, за наявності метаболічної дисфункції (відхилення метаболічних показників до верхньої межі норми) [19], НАЖХП [20] та складових нездорового способу життя (незбалансоване харчування, низька фізична активність, тютюнопаління) [14].

Пластичність жирової тканини може бути головним критерієм диференціації МЗО від МНЗО. Особи з МЗО мають більшу частку підшкірного жиру порівняно із суб'єктами з МНЗО. Коли споживання калорій перевищує їх витрати, в жировій тканині часто спостерігається гіпертрофія адипоцитів і відкладення вісцерального жиру, який може ініціювати метаболічні та імунні реакції, що призводять до розвитку АГ, ДЛП і ЦД 2 типу. Найбільшу роль у розвитку фенотипів МЗО і МНЗО відіграє біла жирова тканина [36].

Жирова маса, розподіл жиру та кількість адипоцитів є спадковими ознаками: внесок генів становить від 25 до 75 % від мінливості, що спостерігається. Результати досліджень свідчать, що розподіл жиру і відмінності в секреторних властивостях адипоцитів жирових депо, ймовірно, відіграють важливу роль у формуванні фенотипу МНЗО. Жирова тканина набуває імунологічні властивості при її інфільтрації активованими макрофагами, нейтрофілами, Т- і В-лімфоцитами [31].

Патологічне ожиріння або адипозопатія (adiposopathy), яке може трансформуватися в МНЗО, негативно впливає на стан здоров'я. На відміну від патологічного МНЗО характеризується сприятливішим профілем системного запалення, меншою масою вісцерального жиру, меншою макрофагальною інфільтрацією жирової тканини і розміром адипоцитів [18].

Найтипівішими ознаками фенотипу патологічного ожиріння є значне збільшення розміру адипоцитів, порушення функціонування ендоплазматичних структур і мітохондрій адипоцитів, збільшення концентрації вільних жирних кислот (ВЖК) у крові, підвищення вмісту в крові лептину, зниження рівня адипонектину, збільшення плазмової концентрації мінералокортикоїдів і збільшення об'єму жирової тканини в ділянках вісцеральних органів, перикарда, периваскулярному просторі, що призводить до несприятливих клінічних наслідків [33].

Ризики несприятливих клінічних наслідків при метаболічно здоровому ожирінні порівняно з метаболічно нездоровим

Ризик ЦД 2 типу, ССЗ і смертності від усіх причин вище у пацієнтів з МНЗО порівняно з особами з МЗО. В останніх ризик таких наслідків перевищуватиме такий у метаболічно здорових худих (МЗХ) осіб. Ризик несприятливих клінічних подій безпосередньо залежить від кількості й тяжкості метаболічних порушень [13]. Дані більшості досліджень свідчать, що ризик розвитку ЦД 2 типу при МНЗО в 5–20 разів вище порівняно з МЗХ особами і в 4 рази — при МЗО. Цей ризик безпосередньо залежить від кількості вихідних метаболічних порушень [6]. Дослідження із 6-річним періодом спостереження виявили, що ризик виникнення ЦД 2 типу в учасників з МЗО був підвищеним порівняно з МЗХ пацієнтами навіть за відсутності в осіб з МЗО будь-яких вихідних компонентів МС і не зростав у динаміці клінічного спостереження, якщо вихідний метаболічний статус залишався стабільним [39, 41].

Ризик серцево-судинних подій (ССП) (перший епізод стенокардії, фатальний і нефатальний інфаркт міокарда, раптова кардіальна смерть, фатальна та нефатальна серцева недостатність і захворювання периферичних артерій) нижче в осіб з МЗО на відміну від осіб з МНЗО [9], але при порівнянні пацієнтів з МЗО і МЗХ цей ризик був підвищеним у разі МЗО [13]. Метааналіз 18 досліджень із середньою загальною тривалістю спостереження понад 10 років виявив, що вихідний ризик ССП на 50 % вище в осіб з МЗО, ніж у МЗХ учасників [44]. Ризик виникнення ССП безпосередньо асоціюється з кількістю вихідних метаболічних порушень, а також залежить від того, чи залишається стабільним фенотип МЗО чи він трансформується в МНЗО [33]. Так, в одному із досліджень ризик ССП в учасників зі збереженим фенотипом МЗО через 12 років спостереження не відрізнявся від такого у МЗХ осіб [33].

Ризик смертності від усіх причин (загальної смертності) нижче в осіб із МЗО, ніж за наявності МНЗО. Ризик загальної смертності у МЗО пацієнтів на відміну від МЗХ осіб залежатиме від кількості компонентів МС та стабільності метаболічного здоров'я [21]. Комбіновані дані п'яти великих когортних досліджень із середнім терміном спостереження 13 років дають підставу для висновку, що в осіб з МЗО без компонентів МС (за винятком ОТ) ризик загальної смертності не підвищений порівняно з МЗХ пацієнтами. Однак цей ризик зростає порівняно з МЗХ особами, коли учасники навіть з одним патологічним метаболічним ЧР потрапляли до групи осіб з МЗО [24].

Індекс маси тіла як антропометричний показник, що використовується як сурогатний маркер маси жиру в організмі людини і для класифікації ожиріння, прямо пропорційно корелює з ЧР ССЗ і КМЗ, якщо його значення $> 18,5 \text{ кг/м}^2$. Однак ІМТ не враховує маси скелетних м'язів, тому для оцінки кардіометаболічного здоров'я і тривалості життя, на які впливає такий важливий ЧР, як загальна маса жиру в організмі, він не може бути адекватним маркером [8]. За даними великого проспективного метааналізу the Global BMI Mortality Collaboration, з найнижчою частотою смертності від усіх причин асоціюється ІМТ $20\text{--}25 \text{ кг/м}^2$ [38].

На підставі результатів проспективних досліджень, проведених у різних країнах в популяціях осіб з характерними етнічними особливостями будови тіла, встановлено, що ІМТ не завжди корелює з ризиком смерті від усіх причин і зокрема від ССЗ. У цих дослідженнях не вдалося виявити ідеального точкового прогностичного значення ІМТ через «парадокс ожиріння» (пацієнти з підвищеним ІМТ, які страждають на ССЗ, мають кращу виживаність і меншу кількість ССП порівняно з особами з нормальним або зниженим ІМТ [4]. Тому ІМТ не є надійною оцінкою наявності жирової тканини і може як переоцінювати, так і недооцінювати її вміст в організмі. Вважають, що МЗО є лише транзиторною фазою ожиріння, після якої неминуче виникають порушення вуглеводного і ліпідного обміну [1]. Навіть при МЗО зберігаються онкоризики [26].

Головні відмінності між метаболічно здоровим та метаболічно нездоровим ожирінням

Дія інсуліну. Основним чинником, відповідальним за виникнення КМЗ, вважають поліорганну ІР, при якій порушується опосередковане інсуліном пригнічення печінкової продукції глюкози і ліполітичної активності жирової тканини, а також стимуляція поглинання глюкози м'язами. В осіб без ЦД 2 типу чутливість тканин

до інсуліну, оцінена за допомогою гіперінсулінемічно-еуглікемічного клемп-тесту, обернено пропорційно корелює з ІМТ. Однак значна гетерогенність такого взаємозв'язку зумовлює наявність у певної кількості осіб з ожирінням збереженої чутливості тканин до інсуліну, як і у МЗХ осіб. Чутливість тканин до інсуліну краща при МЗО, ніж при МНЗО. Проте, якщо порівнювати з чутливістю тканин до інсуліну у МЗХ осіб, то більшість пацієнтів з МЗО можуть бути інсулінорезистентними за такими критеріями оцінки ІР, як рівень глікемії натще, результат орального ТТГ і величина індексу НОМА-ІР [22].

Чинники, відповідальні за відмінності в дії інсуліну при МЗО і МНЗО, точно не встановлені, але вони можуть бути пов'язані з різним впливом ЧР, які модифікуються (складові способу життя чи зміни в біології жирової тканини).

Чинники ризику — складові способу життя

Харчування. За даними більшості досліджень, виявлено відмінності в споживанні певних типів продуктів харчування в групах пацієнтів з МЗО і МНЗО. Так, наявність МЗО порівняно з МНЗО асоціювалася з меншим споживанням цукру, підсолоджених напоїв, насичених жирів і більшим — фруктів, зернових продуктів та рослинних білків [27].

Фізична активність і кардіореспіраторна система. В дослідженнях, у яких фізичну активність оцінювали з використанням акселерометрів або опитувальників, встановлено, що особи з МЗО більше часу перебувають у стані помірного або інтенсивного фізичного навантаження, ніж ведуть малорухомий спосіб життя, властивий учасникам з МНЗО. За даними метааналізу 15 досліджень, стан кардіореспіраторної системи, оцінений за максимальним поглинанням кисню під час фізичного навантаження, був кращим у пацієнтів з МЗО, ніж в учасників з МНЗО, але середня різниця між групами була дуже малою ($1\text{--}2 \text{ мл/(кг} \cdot \text{хв)}$) [34].

Тривалість і якість сну. Недостатня тривалість сну та погана його якість негативно впливають на обмін речовин і асоціюються з ожирінням [3]. Результати більшості досліджень, в яких про тривалість сну учасників дізнавалися за допомогою опитувальників, не підтвердили наявності суттєвої різниці за кількістю осіб з тривалістю сну менше 7 год між групами МЗО і МНЗО [23].

Біологічні властивості жирової тканини

Відомо, що зі збільшенням маси тіла зростає маса жирової тканини і вміст у ній ТГ, як наслідок, збільшується розмір жирових клітин (адипоцитів)

та їх кількість. Жирова тканина потребує адекватного кровопостачання і підтримки тканинної оксигенації. Виникає ремоделювання екстрацелюлярного матриксу (ЕЦМ) в умовах поширеного відкладання адипоцитарної маси та імунна відповідь, яка призводить до продукції системних маркерів запалення, що посилюють ліполітичну активність жирової тканини і збільшують швидкість викиду в циркуляторне русло ВЖК. Під впливом системної запальної реакції порушується продукція адипонектину — головного адипоцитарного секреторного протеїну, який бере участь у регуляції чутливості тканин до інсуліну [36].

Розподіл жирових відкладень

При порівнянні пацієнтів з МЗО та МНЗО за ІМТ і статтю в багатьох дослідженнях групи не відрізнялися за відсотком жирових відкладень. Проте в когортах осіб з МЗО і МНЗО виявлено суттєві відмінності за розподілом жирової тканини та внутрішньопечінковим вмістом ТГ. У осіб з МЗО маса інтраабдомінальної жирової тканини (ІАЖТ) менша, ніж за наявності МНЗО. Пацієнти з МЗО на відміну від МЗХ осіб мають в 2–3 рази більше ІАЖТ [11]. Вміст ТГ у печінковій тканині більший за наявності МНЗО порівняно з МЗО. Якщо порівнювати за ІМТ, то за наявності стеатозу печінки особи з МНЗО мають підвищений рівень ТГ у сироватці крові натще і виразнішу поліорганну ІР, ніж пацієнти з МЗО. Отже, одна із відмінностей між фенотипами МЗО і МНЗО полягає в різному розподілі жирової тканини в організмі та наявності жирової інфільтрації печінки ТГ [15].

Адипогенез і ліпогенез

У дослідженнях адипогенезу/ліпогенезу при МЗО і МНЗО основну увагу приділено підшкірній абдомінальній жировій тканині (ПШАЖТ). Взаємозв'язок між адипогенезом (тобто проліферацією та диференціацією преадипоцитів) у ПШАЖТ і метаболічним здоров'ям не уточнено. Інтенсивність адипогенезу, досліджена за допомогою оцінки диференціації преадипоцитів *in vitro* та експресії генів, що беруть участь у регуляції проліферації і диференціації преадипоцитів, була більшою в осіб з МЗО, ніж у пацієнтів з МНЗО [16].

Інтенсивність ліпогенезу в ПШАЖТ, вивчена за експресією генів, залучених у регуляцію ліпогенезу (*CD36*, *GLUT4*, *ChREBP*, *FASN* і *MOGAT1*), в осіб з МЗО переважала таку в пацієнтів із МНЗО. Експресія цих генів прямо пропорційно корелювала з чутливістю тканин до інсуліну і посилювалася у разі помірного зростання маси тіла при МЗО порівняно з МНЗО [15, 28]. Отже,

наведені дані спростовують думку про внесок порушеного адипогенезу в ІР у осіб з МНЗО і свідчать, що підвищена експресія генів, залучених у регуляцію ліпогенезу, асоціюється з метаболічним здоров'ям.

Розмір адипоцитів. Більшість досліджень, присвячених вивченню розміру адипоцитів, виявили, що при МЗО середній розмір адипоцитів ПШАЖТ менший, ніж при МНЗО. Установлено наявність обернено пропорційного зв'язку між середнім розміром адипоцитів ПШАЖТ і чутливістю останньої до інсуліну [30].

Оксигенація жирової тканини. Оксигенація жирової тканини залежить від балансу між швидкістю надходження кисню до її структурних елементів (адипоцитів, преадипоцитів, мезенхімальних стовбурових клітин, фібробластів, васкулоендотеліальних та імунних клітин) і швидкістю його поглинання жировою тканиною. Можна припустити, що в осіб з ожирінням порівняно з худими надходження кисню до жирової тканини знижене через зменшення насичення артеріальної крові киснем унаслідок пульмональної дисфункції. Зниження утилізації кисню жировою тканиною спричиняє зменшення густини капілярів і перфузії кисню, збільшення кількості інтерстиціальних імунних клітин та, ймовірно, збільшення відстані кисневої дифузії внаслідок гіпертрофії адипоцитів і підвищення кількості елементів ЕЦМ [29]. Дослідження артеріовенозного кисневого балансу в ПШАЖТ свідчать, що в осіб з ожирінням порівняно з учасниками з надлишковою масою тіла або худими, знижене як постачання, так і утилізація кисню жировою тканиною [32]. В жодному із досліджень не проведено оцінки метаболічних показників гіпоксії жирової тканини, зокрема вмісту в жировій тканині протеїну H1F1 α як в осіб з МЗО, так і у пацієнтів з МНЗО [18]. Отже, не існує адекватних доказів того, чи має місце фізіологічно значуще зниження оксигенації жирової тканини при МНЗО порівняно з МЗО.

Ремоделювання екстрацелюлярного матриксу адипоцитів та інтерстиціальний фіброз

Екстрацелюлярний матрикс жирової тканини складається із структурних протеїнів (переважно колагену I, III, IV, V і VI типу) та протеїнів адгезії, до яких належать фібронектин, еластин, ламінін і протеїнглікани. Порівняно з худими особами пацієнти з ожирінням мають підвищену експресію генів колагену I, IV, V і VI типу та гістологічні ознаки перичелюлярного фіброзу в сальниковій і ПШАЖТ [32]. Установлено, що експресія фактора росту сполучної тканини,

матрицелюлярного протеїну, що регулює тканинний фіброз, прямо пропорційно корелює із загальною масою жиру в організмі та обернено пропорційно — з показниками чутливості до інсуліну скелетних м'язів і печінки [43]. Експресія колагенових генів у жировій тканині та вміст у ній колагену обернено пропорційно корелюють з чутливістю тканин до інсуліну в осіб з ожирінням і прямо пропорційно — зі зменшенням маси тіла [28]. В експерименті на моделях гризунів отримано дані, які підтверджують асоціацію фіброзу в жировій тканині з МНЗО [36].

Імунні клітини та запалення

Як відомо, ожиріння асоціюється з хронічним сповільненим неінфекційним запаленням, що спричиняє ІР. З іншого боку, причиною ІР і хронічного запалення, які асоціюються з ожирінням, є пошкодження імунних клітин жирової тканини. Серед останніх найпоширеніші макрофаги, кількість яких значно більша в осіб з ожирінням, ніж у худих. Відмінністю МНЗО від МЗО є велика кількість макрофагів, які оточують екстрацелюлярні ліпідні краплі [25]. Також повідомляється про збільшення кількості в жировій тканині прозапальних CD4-лімфоцитів в осіб з МНЗО. У популяції CD4-лімфоцитів частка прозапальних типів клітин Th17 і Th22 менша у структурі ПШАЖТ та інтраабдомінального жиру в осіб з МЗО порівняно з пацієнтами з МНЗО. Встановлено, що кількість протизапальних CD4-Th2-лімфоцитів як у ПШАЖТ, так і в інтраабдомінальному шарі жиру безпосередньо корелює з чутливістю жирової тканини до інсуліну, оцінену за допомогою інсулінсупресивного тесту [31].

Разом з пошкодженням імунних клітин жирової тканини посилюється експресія генів, які відповідають за запальні маркери. Це посилення більш виразне при МНЗО, але через різний вміст маркерів запалення відмінності між МНЗО і МЗО можуть бути незначними. Повідомляється про підвищення концентрацій С-РП, інгібітора активатора плазміногену 1 типу, інтерлейкіну-6 та фактора некрозу пухлин- α при МНЗО порівняно з МЗО або про відмінність різниці за дослідженими показниками між двома фенотипами ожиріння [10, 19]. Ці дані дають підставу припустити залучення в патогенез метаболічної дисфункції інших, залежних від імунних клітин медіаторів, таких як екзосоми макрофагального походження в жировій тканині [42].

Ліполітична активність жирової тканини

Значення циркулюючих у крові ВЖК як чинників ІР при МНЗО вивчено в кількох дослідженнях. Між інсулінорезистентними особами

з ожирінням і чутливішими до інсуліну худими пацієнтами не виявлено відмінностей за базальною, постпрандіальною і цілодобовою плазматичною концентрацією ВЖК. Причини відсутності відмінностей не зрозумілі, але можуть бути пов'язані зі змінами добової кінетики та концентрації ВЖК, різною компенсаторною ГІ, різним пригніченням швидкості ліполізу жирової тканини в осіб з ІР [29]. Можливою причиною може бути різна кількість жінок у когортах учасників з МЗО і МНЗО, оскільки швидкість появи в циркуляції ВЖК щодо загальної маси жиру в організмі або енергетичних витрат у стані спокою у жінок більша, ніж у чоловіків. У жінок м'язова тканина і печінка чутливіші до інсуліну [37]. Вважають, що лише відмінностями в ліполітичній активності ПШАЖТ не можна пояснити різну чутливість тканин до інсуліну в осіб з МЗО і МНЗО. Ймовірно, інші чинники, наприклад, відмінності в ліполізі ІАЖТ, концентрація ВЖК у портальній вені або різний вплив ВЖК на дію інсуліну в печінці та м'язах, впливають на виразність ІР, яка є більшою при МНЗО [7].

Адипонектин. Адипонектин — це білок, що виробляється в жировій тканині та безпосередньо позитивно впливає на чутливість тканин до інсуліну як у чоловіків, так і у жінок. Плазматична концентрація адипонектину часто більша в осіб з МЗО, ніж у пацієнтів з МНЗО. Ймовірно, це пов'язано із супресивним впливом хронічної ГІ в осіб з МНЗО на продукцію адипонектину жировою тканиною. Виявлено обернено пропорційний зв'язок між адипонектином та ІР: остання пригнічує секрецію адипонектину і посилюється внаслідок такого пригнічення [2].

Висновки

Таким чином, існує значна гетерогенність метаболічних ускладнень, асоційованих з ожирінням. Із 50 % осіб з ожирінням лише 5 % можна вважати метаболічно здоровими у разі відсутності у них будь-якого компоненту МС і за наявності нормальної чутливості тканин до інсуліну з відповідними значеннями індексу НОМА-ІР. Ризик розвитку КМЗ в осіб з ожирінням безпосередньо пов'язаний з кількістю і тяжкістю метаболічних порушень. Особи з МЗО мають менший ризик розвитку ЦД 2 типу та ССЗ у майбутньому, ніж пацієнти з МНЗО, але більший ризик виникнення ЦД 2 типу чи будь-якого ССЗ порівняно з МЗХ особами. Якщо при МЗО відсутні метаболічні порушення і такий стан зберігається роками, то можна очікувати, що ризик виникнення КМЗ не буде підвищеним, як і в МЗХ осіб.

Точні механізми, які відповідають за збереження метаболічного здоров'я в осіб з МЗО невідомі.

Популяційні дослідження не продемонстрували суттєвих відмінностей за дією чинників і складових способу життя (склад харчування, фізична активність, тривалість і якість сну) між учасниками з МЗО і МНЗО. Однак це не спростовує значення способу життя в регуляції метаболічного здоров'я і, ймовірно, не враховує обмежень в оцінці чинників, складових способу життя та недоліків у визначенні критеріїв МЗО в сучасних дослідженнях. Не виключений важливий внесок генетичних чинників у метаболічний фенотип осіб з ожирінням.

Дослідження біологічних властивостей жирової тканини свідчать про відмінності між фенотипами МЗО і МНЗО за розподілом жирової тканини (при МЗО маса ІАЖТ менша) та наявністю жирової інфільтрації печінки ТГ, яка властива фенотипу МНЗО на тлі поліорганної ІР та підвищення вмісту ТГ у сироватці крові натще.

При МЗО порівняно з МНЗО у разі помірного зростання маси тіла посилюється експресія генів, залучених у регуляцію ліпогенезу, яка прямо пропорційно асоціюється з чутливістю тканин до інсуліну і метаболічним здоров'ям.

Середній розмір адипоцитів ПШАЖТ при МЗО менший, ніж при МНЗО і обернено пропорційно корелює з чутливістю жирової тканини до інсуліну. У пацієнтів з ожирінням на відміну від учасників досліджень з надлишковою масою тіла або худих осіб спостерігається зниження як постачання, так і утилізації кисню ПШАЖТ. У жодному із досліджень із залученням пацієнтів з МЗО і МНЗО не виявлено вмісту у жировій тканині протеїну H1F1 α як метаболічного показника її гіпоксії, тому невідомо, чи має місце фізіологічно значуще зниження оксигенації жирової тканини при МНЗО порівняно з МЗО.

При ожирінні підвищується експресія генів колагену різного типу та спостерігаються гістологічні ознаки перичелюлярного фіброзу в сальниковій і ПШАЖТ, а дані експериментальних досліджень на моделях гризунів підтверджують асоціацію фіброзу в жировій тканині з МНЗО.

Хронічне уповільнене неінфекційне запалення, яке спричиняє ІР при ожирінні, є наслідком пошкодження імунних клітин жирової

тканини, серед яких найпоширеніші макрофаги. Гістологічною відмінністю МНЗО від МЗО є велика кількість макрофагів, розташованих навколо екстрацелюлярних ліпідних крапель та збільшення кількості прозапальних CD4-лімфоцитів у жировій тканині. Менша частина цих клітин розташована в ПШАЖТ і ІАЖТ при МЗО. Одночасно з пошкодженням імунних клітин жирової тканини посилюється експресія генів, що контролюють запальні маркери (С-РП, інгібітор активатора плазміногену 1 типу, інтерлейкін-6, фактор некрозу пухлин α). При цьому посилення генної експресії більш виразне при МНЗО, ніж при МЗО, але внаслідок різної концентрації маркерів запалення відмінності між двома фенотипами ожиріння можуть бути незначними. У зв'язку з цим припускається залучення в патогенез метаболічної дисфункції інших медіаторів імунного походження, зокрема екзосом макрофагів жирової тканини.

Дослідження ліполітичної активності жирової тканини свідчать, що різну чутливість тканин до інсуліну в осіб з МЗО і МНЗО не можна пояснити лише відмінностями в ліполітичній активності ПШАЖТ. Важливу роль можуть відігравати відмінності в ліполізі ІАЖТ, концентрація ВЖК у порталній вені або різний вплив ВЖК на дію інсуліну в печінці та м'язах, тобто чинники, що роблять внесок у виразність ІР, яка є більшою за наявності МНЗО. Це впливає на плазмову концентрацію адипонектину, яка вища у разі МЗО. При МНЗО хронічна ГІ супресивно впливає на продукцію адипонектину жировою тканиною, що призводить до посилення ІР.

Отже, МЗО є новою концепцією для стратифікації пацієнтів з високим ризиком серцево-судинних і метаболічних захворювань. Для оцінки МЗО використовують різні критерії здорового метаболізму. Тому слід розробити єдине визначення МЗО та визначити контингенти осіб з високим ризиком серцево-судинних і метаболічних захворювань. Слід пам'ятати, що МЗО є лише транзиторною фазою ожиріння, після якої неминуче виникають порушення вуглеводного і ліпідного обміну, і що навіть при МЗО існують онкоризики.

Конфлікту інтересів немає.

Список літератури

1. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies with a special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC) // Eur. Heart J.— 2021.— Vol. 42, N34.— P. 3227—3337.
2. Ahl S., Guenter M., Zhao S. et al. Adiponectin levels differentiate metabolically healthy vs unhealthy among obese and nonobese white individuals // J. Clin. Endocrinol. Metab.— 2015.— Vol. 100, N11.— P. 4172—4180. doi: 10.1210/jc.2015-2765.
3. Arble D. M., Bass J., Behn C. D. et al. Impact of sleep and circadian disruption on energy balance and diabetes: a summary

- of workshop discussions // *Sleep*.— 2015.— Vol. 38, N12.— P. 1848—1860. doi: 10.5665/sleep.5226.
4. Bastein M., Poirier P., Lemieux I., Despres J.P. Overview of epidemiology and contribution of obesity to cardiovascular disease // *Prog. Cardiovasc. Dis.*— 2014.— Vol. 56, N4.— P. 369—381. doi: 10.106/j.pcad.2013.10.016.
 5. Bell J.A., Hamer M., Betty G.D. et al. Incidence of metabolic risk factors among healthy obese adults: 20-year follow-up // *J. Amer. Coll. Cardiol.*— 2015.— Vol. 66, N7.— P. 871—873. doi: 10.1016/j.jacc.2015.06.014.
 6. Bell J.A., Kivimaki M., Hamer M. Metabolically healthy obesity and risk of incident type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective cohort studies // *Obes. Rev.*— 2014.— Vol. 15, N6.— P. 504—515. doi: 10.1111/obr.12157.
 7. Bergman R.N., Iyer M.S. Indirect regulation of endogenous glucose production by insulin: the single gateway hypothesis revisited // *Diabetes*.— 2017.— Vol. 66, N7.— P. 1742—1747. <https://doi.org/10.2337/db16-1320>.
 8. Blundell J.E., Dulloo A.G., Salvator J., Fruhbeck G. Beyond BMI — phenotyping the obesities // *Obes. Facts*.— 2014.— Vol. 7.— P. 322—328. doi: 10.1159/000368783.
 9. Caleyachetty R., Thomas G.N., Toulis K.A. et al. Metabolically healthy obese and incident cardiovascular disease events among 3,5 million men and women // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 2017.— Vol. 70, N12.— P. 1429—1437. doi: 10.1016/j.jacc.2017.07.763.
 10. Catoi A.F., Parvu A.E., Andreicut A.D. et al. Metabolically healthy versus unhealthy morbidly obese: chronic inflammation, nitro-oxidative stress, and insulin resistance // *Nutrients*.— 2018.— Vol. 10, N9.— e1199. doi: 10.3390/nu10091199.
 11. Chen D.L., Liess C., Poljak A. et al. Phenotypic characterization of insulin-resistant and insulin-sensitive obesity // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*— 2015.— Vol. 100, N11.— P. 4082—4091. doi: 10.1210/jc.2015-2712.
 12. Echouffo-Tcheugui J.B., Short M.I., Xanthakis V. et al. Natural history of obesity subphenotypes: dynamic changes over two decades and prognosis in the Framingham Heart Study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*— 2019.— Vol. 104, N3.— P. 738—752. doi: 10.1210/jc.2018-01321.
 13. Eckel N., Meidtnr K., Kalle-Uhlmann T. et al. Metabolically healthy obesity and cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis // *Eur. J. Prev. Cardiol.*— 2016.— Vol. 23, N9.— P. 956—966. doi: 10.1177/2047487315623884.
 14. Espinosa De Ycaza A.E., Donegan D., Jansen M.D. Long-term metabolic risk for the metabolically healthy overweight/obese phenotype // *Int. J. Obes. (Lond)*.— 2018.— Vol. 42, N3.— P. 302—309. doi: 10.1038/ijo.2017.233.
 15. Fabbri E., Yoshino J., Yoshino M. et al. Metabolically normal obese people are protected from adverse effects following weight gain // *J. Clin. Invest.*— 2015.— Vol. 125, N2.— P. 787—795. doi: 10.1172/JCI78425.
 16. Ghaben A.L., Scherer P.E. Adipogenesis and metabolic health // *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.*— 2019.— Vol. 20, N4.— P. 242—258. doi: <https://doi.org/10.1038/s41580-018-0093-z>.
 17. Goday A., Calvo E., Vazquez L.A. et al. Prevalence and clinical characteristics of metabolically healthy obese individuals and other obese/non-obese metabolic phenotypes in a working population: results from the Icaria study // *BMC Public Health*.— 2016.— Vol. 16.— P. 248. doi: <https://doi.org/10.1186/s12889-016-2921-4>.
 18. Goossens G.H. The metabolic phenotype in obesity: fat mass, body fat distribution, and adipose tissue function // *Obes. Facts*.— 2017.— Vol. 10.— P. 207—215. doi: 10.1159/000471488.
 19. Guo F., Garvey W.T. Cardiometabolic disease risk in metabolically healthy and unhealthy obesity: stability of metabolic health status in adults // *Obesity (Silver Spring)*.— 2016.— Vol. 24, N2.— P. 516—525. doi: 10.1002/oby.21344.
 20. Hashimoto Y., Hamaguchi M., Fukuda T. et al. Fatty liver as a risk factor for progression from metabolically healthy to metabolically abnormal in non-overweight individuals // *Endocrine*.— 2017.— Vol. 57, N1.— P. 89—97. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-017-1313-6>.
 21. Johnson W., Bell J.A., Robson E. et al. Do worse baseline risk factors explain the association of healthy obesity with increased mortality risk? Whitehall II Study // *Int. J. Obes. (Lond)*.— 2019.— Vol. 43, N8.— P. 1578—1589. doi: <https://doi.org/10.1038/s41366-018-0192-0>.
 22. Jung S.H., Jung C.H., Reaven G.M., Kim S.H. Adapting to insulin resistance in obesity: role of insulin secretion and clearance // *Diabetologia*.— 2018.— Vol. 61, N3.— P. 681—687.
 23. Kanagasabai T., Dhanoa R., Kuk J.L., Ardern C.I. Association between sleep habits and metabolically healthy obesity in adults: a cross-sectional study // *J. Obes.*— 2017.— Vol. 2017.— Article ID 5272984. doi: <https://doi.org/10.1155/2017/5272984>.
 24. Kuk J.L., Rotondi M., Sui X. et al. Individuals with obesity but no other metabolic risk factors are not at significantly elevated all-cause mortality risk in men and women // *Clin. Obes.*— 2018.— Vol. 8, N5.— P. 305—312. doi: 10.1111/cob.12263.
 25. Lee Y.S., Wollam J., Olefsky J.M. An integrated view of immunometabolism // *Cell*.— 2018.— Vol. 172, N1—2.— P. 22—40. doi: 10.1016/j.cell.2017.12.025.
 26. Lin C.-J., Chang Y.-C., Cheng T.-Y. et al. The association between metabolically healthy obesity and risk of cancer: A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies // *Obesity Reviews*.— 2020.— Vol. 21, N10.— e13049. <https://doi.org/10.1111/obr.13049>.
 27. Lin H., Zhang L., Zheng R., Zheng Y. The prevalence, metabolic risk and effects of lifestyle intervention for metabolically healthy obesity: a systematic review and meta-analysis: a PRISMA-compliant article // *Medicine (Baltimore)*.— 2017.— Vol. 96, N47.— e8838. doi: 10.1097/MD.00000000000008838.
 28. Loos R.J.F., Kilpelainen T.O. Genes that make you fat, but keep you healthy // *J. Intern. Med.*— 2018.— Vol. 284, N5.— P. 450—463. doi: 10.1111/joim.12827.
 29. Magkos F., Fraterrigo G., Yoshino J. et al. Effects of moderate and subsequent progressive weight loss on metabolic function and adipose tissue biology in humans with obesity // *Cell. Metab.*— 2016.— Vol. 23, N4.— P. 591—601. doi: 10.1016/j.cmet.2016.02.005.
 30. McLaughlin T., Lamendola C., Coghlan N. et al. Subcutaneous adipose cell size and distribution: relationship to insulin resistance and body fat // *Obesity (Silver Spring)*.— 2014.— Vol. 22, N3.— P. 673—680. doi: 10.1002/oby.20209.
 31. McLaughlin T., Liu L.-F., Lamendola C. et al. T-cell profile in adipose tissue is associated with insulin resistance and systemic inflammation in humans // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*— 2014.— Vol. 34, N12.— P. 2637—2643.
 32. Michaud A., Tordjman J., Pelletier M. et al. Relevance of omental pericellular adipose tissue collagen in the pathophysiology of human abdominal obesity and related cardiometabolic risk // *Int. J. Obes. (Lond)*.— 2016.— Vol. 40, N12.— P. 1823—1831. doi: 10.1038/ijo.2016.173.
 33. Mongraw-Chaffin M., Foster M.C., Anderson C.A.M. et al. Metabolically healthy obesity, transition to metabolic syndrome, and cardiovascular risk // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 2018.— Vol. 71, N17.— P. 1857—1865. doi: 10.1016/j.jacc.2018.02.055.
 34. Ortega F.B., Cadenas-Sanchez C., Migueles J.H. et al. Role of physical activity and fitness in the characterization and prognosis of the metabolically healthy obesity phenotype: a systematic review and meta-analysis // *Prog. Cardiovasc. Dis.*— 2018.— Vol. 61, N2.— P. 190—205. doi: 10.1016/j.pcad.2018.07.008.
 35. Rey-Lopez J.P., de Pezende L.F., Pastor-Valero M., Tess B.H. The prevalence of metabolically healthy obesity: a systematic review and critical evaluation of the definition used // *Obes. Rev.*— 2014.— Vol. 15, N10.— P. 781—790. doi: 10.1111/obr.12198.
 36. Smith G.I., Mittendorfer B., Klein S. Metabolically healthy obesity: facts and fantasies // *J. Clin. Invest.*— 2019.— Vol. 129, N10.— P. 3978—3989. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI129186>.
 37. Ter Horst K.W., Giljames P.W., de Weijer B.A. et al. Sexual dimorphism in hepatic, adipose tissue, and peripheral tissue insulin sensitivity in obese humans // *Front. Endocrinol. (Lausanne)*.— 2015.— Vol. 6.— P. 182. doi: 10.3389/fendo.2015.00182.
 38. The Global BMI Mortality Collaboration. Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data-meta-analysis of 239 prospective studies in four continents // *Lancet*.— 2016.— Vol. 388.— P. 776—786. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30175-1.
 39. Twig G., Afek A., Deranze E. et al. Diabetes risk among overweight and obese metabolically healthy young adults // *Diabetes Care*.— 2014.— Vol. 37, N11.— P. 2989—2995. doi: 10.2337/dc14-0869.
 40. Van Vliet-Ostapchouk J.V., Nuotio M.L., Slagter S.N. et al. The prevalence of metabolic syndrome and metabolically healthy obesity in Europe: a collaborative analysis of ten large cohort studies // *BMC Endocr. Disord.*— 2014.— Vol. 14.— P. 9.
 41. Wang B., Zhang M., Wang S. et al. Dynamic status of metabolically healthy overweight/obesity and metabolically unhealthy and normal weight and the risk of type 2 diabetes mellitus: a cohort study of a rural adult Chinese population // *Obes. Res. Clin. Pract.*— 2018.— Vol. 12, N1.— P. 61—71. doi: 10.1016/j.orcp.2017.10.005.

42. Ying W., Riopel M., Bandyopadhyay G. et al. Adipose tissue macrophage-derived exosomal miRNAs can modulate in vivo and in vitro insulin sensitivity // *Cell*. — 2017. — Vol. 17, N2. — P. 372—384.e12. doi: 10.1016/j.cell.2017.08.035.
43. Yoshino J., Patterson B. W., Klein S. Adipose tissue CTGF expression is associated with adiposity and insulin resistance in humans // *Obesity* (Silver Spring). — 2019. — Vol. 27, N6. — P. 957—962. doi: 10.1002/oby.22463.
44. Zheng R., Zhou D., Zhu Y. et al. The long-term prognosis of cardiovascular disease and all-cause mortality for metabolically healthy obesity: a systematic review and meta-analysis // *J. Epidemiol. Community Health*. — 2016. — Vol. 70, N 10. — P. 1024—1031.

V. A. Chernyshov

GI «L. T. Mala National Therapy Institute of NAMS of Ukraine», Kharkiv

Metabolically healthy and unhealthy obesity: contemporary views on the main differences. Review

The review is devoted to discussion of the actual medical and social problem of obesity which is an independent risk factor for many chronic noninfectious diseases including cardiovascular pathology. However, since not all people with obesity demonstrate metabolic complications and obesity itself doesn't negatively influence on the course of diseases or pathological states or threaten with a premature death from them, the review emphasize on the existing of two obesity phenotypes: metabolically healthy obesity (MHO) and metabolically unhealthy obesity (MUO). Some contemporary views on the main differences between existing obesity phenotypes are expounded in the review. The definition of MHO, contemporary criteria of its revelation and its prevalence in population are elucidated in detail in the review as well as some risk factors of transformation of MHO to MUO with a consideration of the latter signs are also discussed. The data about existing risks of adverse clinical outcomes in MHO compared with MUO are presented. The contemporary views on the main differences between MHO and MUO based on such characteristics as insulin action, diet, physical activity, duration and quality of sleep, adipose tissue biology (distribution of fat accumulations, adipogenesis and lipogenesis, adipocyte size, oxygenation of adipose tissue, extracellular matrix remodeling and interstitial fibrosis, immune adipose tissue cells and inflammation, lipolytic activity of adipose tissue and adiponectin production) are interpreted in the review. MHO is emphasized to be a new conception for stratification of the patients at high risk of cardiovascular and metabolic diseases. Taking into account that different criteria of healthy metabolism are used today for evaluation of MHO, the future investigations should propose not only united definition of MHO but select some contingents of persons with MHO whose are at high risk of cardiovascular and metabolic diseases.

Keywords: obesity, obesity phenotypes, adipose tissue, metabolic health, metabolic abnormalities.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

Чернишов В. А. Метаболічно здорове і нездорове ожиріння: сучасні погляди на головні відмінності. Огляд літератури // Український терапевтичний журнал. — 2022. — № 1—2. — С. 78—86. <http://doi.org/10.30978/UTJ2022-1-78>.

Chernyshov V. A. Metabolically healthy and unhealthy obesity: contemporary views on the main differences. Review [in Ukrainian]. *Ukrainian Therapeutic Journal*. 2022;1—2:78-86. <http://doi.org/10.30978/UTJ2022-1-78>.

Спеції як один з важливих засобів посилення дієтичної реабілітації хворих з явищами поліморбідності, коморбідності та інфекційними процесами у контексті новітніх досягнень. Огляд літератури та дискусія



**Л. О. Волошина,
О. І. Волошин,
О. І. Доголіч,
І. В. Присяжнюк**

Буковинський державний
медичний університет,
Чернівці

Обґрунтовано потребу ширшого застосування спецій у дієтичній реабілітації хворих із явищами поліморбідності, коморбідності та інфекційними процесами на підставі аналізу новітніх наукових досліджень їх фармакологічних властивостей. Проведено інформаційний пошук у друкованих і електронних виданнях, пошукових наукових базах із застосуванням методів аналізу, порівняння та узагальнення отриманих даних. Установлено, що останніми роками у світової медико-біологічної спільноти значно зріс інтерес до таких спецій, як імбир, куркума, кориця, часник, петрушка, цибуля, базилік, гвоздика, коріандр, кардамон, різні види перців, кріп, ммин, чорнушка, мускатний горіх, розмарин. Виявлено, що всім їм притаманна різна за інтенсивністю протизапальна, спазмолітична, знеболювальна, антиоксидантна, антибактеріальна, протівірусна, протигрибкова, гіпохолестеринемічна дія, деяким — протипухлинна, гіпоглікемічна, антикоагулянтна, антидепресантна, ноотропна, діуретична. Виділено групи спецій за домінуючими властивостями, що дає змогу лікарям застосовувати їх у дієтичній реабілітації диференційовано з урахуванням патогенетичних особливостей різних захворювань, особливо за наявності явищ поліморбідності та коморбідності. Зазначено перспективи ширшого застосування спецій при пухлинних процесах, цукровому діабеті, імунodefіцитних станах і хронічних інфекційних захворюваннях. Висвітлено перший досвід авторів з успішного застосування спецій у комплексній реабілітації хворих із постковідним синдромом. Нові наукові дані про фармакологічні, метаболічні, поліорганні та системно-регуляторні властивості спецій дають підставу широко використовувати їх у комплексній реабілітації хворих із явищами поліморбідності, коморбідності та інфекційними процесами.

Ключові слова:

спеції, фармакологічні властивості, поліморбідність, коморбідність, реабілітація.

Однією із провідних проблем сучасної медицини є зростання поліморбідності та коморбідності [1, 6, 8, 9]. Установлено, що під час кожних 10 прожитих дорослою людиною років у неї виникає 2—3 захворювання. Зокрема в осіб віком понад 60 років виявляють 8—10 хронічних захворювань, а у пацієнтів віком понад 80 років рідко буває здоровим якийсь орган чи система [7, 32, 48]. Окрім того, за останні десятиліття суттєво змінився спектр захворювань у світі: якщо у минулому столітті переважали інфекційні захворювання, то у ХХІ ст. — хвороби метаболічного характеру [2, 5, 7]. Серед останніх ожиріння визнано основною неінфекційною пандемією останніх десятиліть, яка уразила 20—25 % населення європейських країн і зокрема України, а у США — понад 35 % [5, 32]. Це явище має чітку тенденцію до подальшого зростання.

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Волошина Лариса Олександрівна
д. мед. н., доцент,
доцент кафедри внутрішньої
медицини та інфекційних хвороб
E-mail: voloshka03@ukr.net

Стаття надійшла до редакції
1 лютого 2022 р.

Ожиріння вважають «колискою» 10 соціально найбільш значущих захворювань: гіпертонічної хвороби, різних форм ішемічної хвороби серця, зокрема інфаркту міокарда, інсультів, цукрового діабету 2 типу, неалкогольної жирової хвороби печінки, калькульозного холециститу, хронічного панкреатиту, остеоартриту, різних форм раку (у жінок — молочних залоз та гінекологічної сфери, у чоловіків — простати та сигмоподібної кишки). За останні 15 років у США злаякісні пухлини з 9—10-ї позиції у структурі поширеності хвороб перемістилися на 4-ту, а цукровий діабет — з 4-ї на 3-тю [5]. Провідний учений у галузі біохімії харчування Колін Кемпбелл за даними масштабних досліджень упродовж декількох десятиріч вважає, що провідним чинником такої тенденції є сучасна їжа та стиль харчування населення розвинених країн [5]. Виходом із цієї ситуації, на його думку, є не стільки створення новітніх лікарських препаратів і технологій лікування зазначених захворювань, скільки зміна парадигми харчування зі значним зменшенням у раціоні продуктів тваринництва і переважанням рослинних та інших харчових інгредієнтів, що мають підвищені оздоровчі властивості.

В останні десятиліття в світовій медико-біологічній науці спостерігається значний прогрес у вивченні властивостей різних спецій, особливо з країн із жарким кліматом [13, 40, 42]. Підставою для цього є новітні дослідження спільних неспецифічних патофізіологічних ланок, що лежать в основі явищ поліморбідності і коморбідності та низки інфекційних процесів (оксидантний стрес, ендотеліальна дисфункція і спричинені нею судинно-метаболічні пошкодження різних органів та систем, системне запалення низького і середнього ступеня, імунна дисфункція, інші регуляторні порушення різного рівня [45, 48]. У цих дослідженнях наявні спроби як експериментально, так і клінічно встановити додаткову ефективність різних спецій щодо позитивного впливу на зазначені патогенетичні ланки при численних патологічних станах.

Мета статті — обґрунтувати потребу ширшого застосування спецій у дієтичній реабілітації хворих з явищами поліморбідності, коморбідності та інфекційними процесами на підставі аналізу даних новітніх наукових досліджень їх фармакологічних властивостей.

Проведено інформаційний пошук у друкованих і електронних виданнях, пошукових наукових базах із застосуванням методів аналізу, порівняння та узагальнення отриманих даних. Виявлено понад 100 наукових джерел, з них обрано 50 з найповнішою інформацією про найважливіші та найпопулярніші спеції.

На підставі історичного аналізу відомостей про цілющі властивості спецій та їх нещодавно встановлені фармакологічні властивості, результатів експериментальних і клінічних апробацій при різних патологічних станах виявлено, що найпопулярнішими спеціями в різних країнах є імбир (*Zingiber officinalis*) [14, 22, 46], куркума (*Curcuma longa*) [14, 28, 30, 42], часник (*Allium sativum*) [14, 44], кориця (*Cinnamomum zeylanicum*) [14, 21, 36], цибуля (*Allium cepa*) [14], петрушка (*Petroselinum sativum*) [3, 17, 18, 43], базилік (*Ocimum basilicum*) [38, 50], розмарин (*Rosmarinum officinalis*) [14, 24], орегано, материнка (*Origanum vulgare*) [14, 27], перець — чорний (*Piper nigrum*), духм'яний (*Pimenta officinalis*), паприка (*Capsicum annuum*), кайєнський (*C. frutescens*) [11, 14, 33, 37, 40], гвоздика (*Syzygium aromaticum*) [20, 26], кріп (*Anethum graveolens*) [14], кмин (*Carum carvi*) [23, 35], коріандр (*Coriandrum sativum*) [14, 16, 23], аніс (*Anisum vulgare*) [14, 41], кардамон (*Ellateria cardamomum*) [19], чорнушка посівна (*Nigella sativa*) [12, 14, 15], мускатний горіх (*Myristica fragrans*) [29, 34].

З огляду на великий обсяг наукової інформації про зазначені спеції ми не ставили за мету висвітлити їхній хімічний склад, тому наводимо дані про особливості фармакологічного впливу цих спецій на порушені метаболічні процеси чи інфекційні агенти, уражені органи та системи. Шляхом аналізу і зіставлення отриманої інформації визначали спільність чи близькість дії спецій на зазначені явища у пацієнтів з поліморбідністю і коморбідністю, а також відмінність їх впливів. Такий підхід дав підставу для поглибленого та розширеного групування спецій за домінуючими механізмами їх дії або особливостями впливу на окремі важливі патогенетичні явища та зазначені процеси [13]. Особливо важливими вважали результати досліджень позитивного впливу спецій на такі актуальні хвороби сучасності, як онкологічні захворювання, цукровий діабет, імунодефіцитні стани, гострі інфекційні процеси, зокрема коронавірусна хвороба 2019 (COVID-19). На нашу думку, такий підхід дає лікарю можливість цілеспрямовано і диференційовано вибирати декілька спецій із метаболічно полісистемною дією для тривалого чи перманентного використання в дієтичній реабілітації пацієнтів з різною патологією внутрішніх органів з урахуванням відомих патогенетичних порушень і специфіки фармакологічної дії спецій.

Аналіз обраних джерел виявив, що спільними чи близькими фармакологічними властивостями спецій є протизапальні, знеболювальні, антибактеріальні, противірусні, антигрибкові, антиоксидантні, гіпохолестеринемічні, гіпотензивні,

імуномодулювальні [13, 14, 33, 38]. Окремим спеціям притаманна також протипухлинна, гіпоглікемічна, антикоагулянтна, антидепресантна, діуретична і ноотропна дія (таблиця) [14, 15, 18, 24, 26, 30, 36].

Наведені дані свідчать, що більшості спецій притаманні різнопланові метаболічні, регуляторні та поліорганні ефекти, зокрема на окремі вікові порушення у центральній нервовій системі, інфекційні агенти, що має важливе значення для пацієнтів із поліморбідною і коморбідною патологією та інфекційними процесами.

Спеції, що сприятливо впливають на вияви і перебіг найпоширеніших захворювань серцево-судинної системи гіпертензивного, атеросклеротичного генезу чи наслідків інших метаболічних хвороб. За даними проаналізованих джерел, у дієтичній реабілітації таких пацієнтів доцільні петрушка, кориця, часник, коріандр, цибуля, гвоздика, імбир, орегано, базилік, куркума, оскільки

їм притаманна системна регуляція всіх видів обміну речовин, позитивний вплив на ліпідний обмін, діяльність нирок, помірне зниження артеріального тиску (кориця, кардамон, петрушка, часник) [14, 17, 19, 36], поліпшення мікроциркуляції в тканинах і органах. Антиагрегантними властивостями володіють кориця, гвоздика, куркума, мускатний горіх [14, 26, 28, 34, 42].

Спеції, що сприяють одужанню при гострих і хронічних захворюваннях бронхолегеневої системи. У цьому випадку корисними будуть імбир, петрушка, часник, орегано, цибуля, базилік, перець чилі, кориця, фенхель, кмін, коріандр, куркума, чорнушка посівна. Їх можна додавати до різних страв, готувати чай (орегано, кріп, кмін, коріандр, імбир), відвари коріння (петрушка), втирати в шкіру грудної клітки (водно-спиртові настоянки чи пластирі з перцю чилі), вживати з червоним вином (кориця, перець), проводити інгаляцію з використанням

Таблиця. Розподіл спецій за домінуючими механізмами дії

Домінуючий механізм	Спеція
Протизапальна дія	Імбир, часник, різні види перців, цибуля, куркума, базилік, петрушка, орегано
Антибактеріальна активність	Часник, цибуля, імбир, орегано, гвоздика, коріандр, петрушка, куркума, орегано, кориця, чорнушка, базилік, мускатний горіх
Антивірусна активність	Імбир, часник, кориця, цибуля, базилік, різні види перців, куркума, гвоздика
Знеболювальна дія	Імбир, гвоздика, різні види перців, орегано, базилік
Антиоксидантна активність	Часник, цибуля, імбир, базилік, гвоздика, мускатний горіх, кориця
Гіпохолестеринемічні властивості	Часник, коріандр, кориця, орегано, кардамон, цибуля, мускатний горіх
Гіпотензивна дія	Часник, петрушка, кориця, цибуля, кардамон
Протипухлинні властивості	Часник, цибуля, базилік, петрушка, кориця, чорнушка посівна, мускатний горіх
Гіпоглікемічні властивості	Кориця, базилік, кардамон, орегано, петрушка, імбир, часник, чорнушка
Імуномодулювальна активність	Часник, різні види перців, петрушка, базилік, гвоздика
Антидепресантна дія	Кардамон, перець чилі, орегано, гвоздика, базилік, мускатний горіх
Антикоагулянтна активність	Кориця, гвоздика, куркума, перець чилі, мускатний горіх
Діуретична дія	Петрушка, розмарин, кардамон, орегано, базилік
Регулятори діяльності травної системи	Кріп, кмін, петрушка, орегано, чорнушка, гвоздика, базилік, цибуля, кориця, імбир
Поліпшення мікроциркуляції та репаративних процесів	Різні види перців, базилік, часник, імбир, орегано, цибуля
Вплив на бронхолегеневу систему	Імбир, петрушка, орегано, базилік, куркума, різні види перців, цибуля, кориця, чорнушка посівна
Антисклеротична дія	Часник, цибуля, орегано, кардамон, куркума, кориця, гвоздика, базилік
Поліпшення пам'яті, концентрації уваги	Розмарин, коріандр, чорнушка, різні види перців, гвоздика, часник, мускатний горіх
Вітрогінна дія	Кріп, кмін, коріандр, орегано, базилік, гвоздика
Протиглистні, протилямбліозні властивості	Часник, різні види перців, цибуля, базилік
Зниження маси тіла	Фенхель, мускатний горіх, кардамон, чорнушка посівна
Усувають неприємний запах з рота	Петрушка (зелень), гвоздика, кардамон, розмарин, кориця, імбир, мускатний горіх, аніс

Примітка. Спеції у межах групи наведено у напрямі зменшення сили їх дії на організм людини.

розчавлених чи дрібно нарізаних зубків часнику, цибулі, ефірних олій із базиліку чи орегано [13, 14]. Звичайно, комбіноване застосування зазначених спецій з різними шляхами їх доставки (ентерально, інгаляційно, аплікаційно) буде найефективнішим [14].

Спеції, що сприятливо впливають при хронічних захворюваннях органів травлення. Такими спеціями вважають імбир, куркуму, корицю, часник, цибулю, кмин, орегано, петрушку, базилік, розмарин, різні види перців, гвоздику, чорнушку посівну (див. таблицю). Усі вони посилюють секрецію шлунка, підшлункової залози, кишківника, жовчі, що поліпшує процеси травлення на всіх рівнях і регулює моторику. Майже всім зазначеним спеціям властива протизапальна, знеболювальна, спазмолітична, антибактеріальна, антивірусна, антигрибкова дія, деяким — вітрогінні властивості (кріп, кмин, орегано, базилік). За сукупністю їх дії на всіх рівнях системи травлення відбувається пригнічення патогенної мікрофлори та відновлення еубіозу. Після резорбції чинників спецій із кишківника в кровеносне русло починається нормалізація порушень ліпідного обміну та інших метаболічних відхилень, поліпшення функції нирок (петрушка, розмарин, орегано, базилік), реалізується антиоксидантна дія (часник, імбир, орегано, базилік, кориця). Часник, різні види перців, петрушка, базилік, чорнушка мають протипухлинні властивості (див. таблицю).

Однак слід пам'ятати, що в період загострення захворювань органів травлення спеції застосовувати недоцільно, а імбир, куркуму і різні види перців навіть у період ремісії калькульозного холециститу чи жовчнокам'яної хвороби протипоказані [14].

Спеції, що поліпшують перебіг цукрового діабету та запобігають виникненню його ускладнень. Доведена ефективність використання в дієтичній реабілітації таких пацієнтів кардамону, кориці, орегано, базиліку, гвоздики, часнику, цибулі, куркуми, петрушки. Зокрема гіпоглікемічними властивостями володіють кориця, кардамон, чорнушка, орегано, базилік, імбир, часник (див. таблицю). Орегано, коріандр, часник і куркума запобігають формуванню діабетичних уражень печінки і жовчно-вивідних шляхів, петрушка, розмарин, коріандр і куркума — діабетичних уражень сечостатевої системи, кардамон, часник, гвоздика, орегано і коріандр — також виникненню і прогресуванню дисліпідемії і атеросклерозу судин.

Однією з актуальних проблем внутрішньої медицини є зростання частоти мультирезистентності бактерій до антибіотиків. Доведено

антибактеріальну дію на таких збудників активних чинників кориці [21], часнику [14, 44], чорнушки посівної [12]. Тривають дослідження подібної дії інших спецій.

Останнім часом спостерігається зростання частоти вторинних імунodefіцитних станів. Переважно вони є наслідком сукупності причин, зокрема різних джерел інфекції, тривалих та виснажливих захворювань бронхолегеневої і травної систем, неповноцінного харчування, стресів, екологічних чинників тощо. В комплексному лікуванні таких хворих ефективним є тривале (2—3 міс) застосування імбиру, часнику, різних видів перців, цибулі, базиліку, гвоздики: по 2—3 спеції в їжу чи у вигляді чаю (імбир, базилік, гвоздика), морсу, смузі (зелень петрушки, базиліку, гвоздики). Ці спеції активують діяльність основної системи біологічного забезпечення організму хворого — травної і пригнічують активність вогнищ інфекції та, опосередковано, шляхом антиоксидантної, стимулювальної, адаптогенної дії сприяють відновленню функціонального стану імунної системи.

Чи не найбільшим викликом системі охорони здоров'я за останні два роки стала пандемія COVID-19 та її наслідки (постковідний синдром (ПКС)) [4, 10]. У більшості хворих, які перенесли стаціонарні варіанти гострого періоду інфекції уханського та інших штамів, активуються, гірше перебігають і тяжче піддаються лікуванню хвороби, що мали місце у доковідний період. Зазвичай такі хворі на стаціонарному етапі лікування отримували агресивне медикаментозне навантаження, нерідко — з побічними ефектами, особливо з боку системи травлення. Тому за наявності виявів ПКС хворі неохоче погоджуються на застосування навіть сучасних синтетичних лікарських засобів і прихильніше ставляться до використання фізичних, дієтичних чи природних засобів оздоровлення. В дієтичній реабілітації таких пацієнтів доцільно розглянути використання спецій з добре дослідженими властивостями, які пройшли клінічну апробацію при різних хворобах.

Аргументом на користь такого підходу може бути значно нижчий рівень поширеності та летальності від COVID-19 у країнах Азіатсько-Тихоокеанського регіону, де традиційно переважає народна медицина порівняно із офіційною, а в харчуванні народів цього регіону широко застосовують різні спеції на відміну від країн Європи та США. Вчені з Китаю та інших азійських країн нещодавно опублікували у світовій медико-біологічній пресі низку важливих статей, в яких зазначено, що в комплексному лікуванні ковідних хворих використовували лікарські засоби рослинного походження і такі спеції, як імбир,

корицю, часник [25, 31, 39]. На думку вчених, перспективним є використання рослинних засобів і спецій для ведення та реабілітації хворих із сучасними інфекційними захворюваннями [49].

З огляду на новітні наукові відомості щодо лікувально-профілактичних властивостей спецій при різних захворюваннях, автори цього повідомлення взяли участь у дієтичній реабілітації хворих із ПКС з акцентом на застосуванні спецій [47]. Отримані попередні дані свідчать про добрий результат при легких варіантах ПКС за відносно короткий період (до 2 міс). При помірних явищах ПКС у хворих, які перенесли в стаціонарах середньотяжкої форми гострого періоду, зокрема кисневозалежні випадки, на тлі вікових поліморбідних і коморбідних процесів, період реабілітації з аналогічним підходом характеризувався більшою тривалістю (до 6 міс) та більшою інтенсивністю використання спецій, особливо імбиру, куркуми, гвоздики, кориці, часнику, цибулі. Важливу роль в успішній реалізації такого реабілітаційного процесу відіграє надання належного письмового інформаційно-просвітницького супроводу пацієнтам та їх родинам (формування домашньої команди допомоги) і проведення сучасного телекомунікаційного моніторингу ефективності реабілітації та своєчасне коригування.

Отримані нами результати дають підставу розглядати такий напрям реабілітації пацієнтів з різними варіантами ПКС як ефективний, економічно доцільний, перспективний та психологічно сприйнятний хворими.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження, редагування — Л. В.;

збір та опрацювання матеріалу — Л. В., О. В., О. Д., І. П.; написання тексту — О. В.

Висновки

Стан сучасного популяційного здоров'я характеризується зростанням поліморбідності та коморбідності з різних причин, особливо з віком. Викликає занепокоєння збільшення онкологічної та ендокринної патології. Методи терапевтичного ведення таких пацієнтів складні, витратні і недостатньо розроблені.

Пандемія COVID-19 стала певним каталізатором погіршення перебігу поліморбідності та коморбідних явищ, що поглиблюються в постковідний період, тому актуальною є розробка методів реабілітації хворих з явищами постковідного синдрому.

Результати сучасних наукових досліджень фармакологічних властивостей спецій та їх апробація при різних захворюваннях, зокрема онкологічних, ендокринних, гострих інфекційних (COVID-19), свідчать про доцільність і перспективність використання спецій у дієтичній реабілітації хворих із різними варіантами поліморбідності та коморбідності.

Установлено, що спеції активують ослаблені функції різних ділянок травної системи, після резорбції з неї чинники спецій діють як коректори порушених метаболічних і регуляторних процесів, а щодо інфекційних агентів — як інгібітори їх діяльності, що має важливе значення в умовах зростання мультирезистентності до антибіотиків.

З метою ширшого лікувально-профілактичного застосування спецій у харчуванні слід поінформувати медичних працівників і пересічних громадян через різні канали засобів медичної та масової інформації.

Список літератури

1. Белялов Ф.И. Лечение внутренних болезней в условиях коморбидности; 7 изд. — Иркутск: РИО ИГМАПО, 2014. — 287 с.
2. Волошин О.І., Бойчук Т.М., Волошина Л.О. Оздоровче харчування: стан і перспективи XXI століття. — Чернівці: БДМУ, 2014. — 526 с.
3. Волошин О.І., Волошина Л.О., Кондревич М.І. та ін. Петрушка посівна: минуле, сьогодення, перспективи використання (огляд літератури) // Фітотерапія. — 2020. — № 1. — С. 4—8.
4. Голубовська О.А. Постковідний синдром: патогенез та основні напрями // Здоров'я України. — 2021. — № 2. — С. 16—18.
5. Кемпбелл К., Кемпбелл Т. Китайське дослідження. Класична книга про зв'язок здоров'я та їжі: Пер. з англ. — Харків: Глобус, 2019. — 430 с.
6. Коваленко В.М. Коморбідність і шляхи раціональної фармакотерапії в ревматології // Український ревматологічний журнал. — 2014. — № 2. — С. 12—13.
7. Лазебник Л.Б. Старение и полиморбидность // Здоров'я України. — 2006. — № 20. — С. 80—81.
8. Фадєєнко Г.Д., Несен А.О. Коморбідність і інтегративна роль терапії внутрішніх органів // Український терапевтичний журнал. — 2015. — № 2. — С. 7—15.
9. Хімїон Л.В., Клімусь І.В. Поліморбідність в ревматології. Сучасна програма ведення сімейним лікарем // Здоров'я України. — 2016. — № 2. — С. 59—61.
10. Aiyegbusi O. L., Hughes S. E., Turner G. et al. Symptoms, complications and management of long COVID: a review // Journal of the Royal Society of Medicine. — 2021. — Vol. 114(9). — P. 428—442. doi: 10.1177/01410768211032850.
11. Ashokkumar K., Murugan M., Dhanya M. Phytochemistry and therapeutic potential of black pepper (Piper nigrum) essential oil and piperine: a review // Clinical Phytoscience. — 2021. — N 7. — P. 52—63. doi: 10.1186/s4086-021-00292-2.
12. Bakal S. N., Bereswill S., Heimesaat M. M. Finding novel antibiotic substances from medicinal plants — antimicrobial properties of Nigella sativa directed against multidrug-resistant bacteria // Eur. J. Microbiol. Immunol. — 2017. — N 7(1). — P. 92—98. doi: 10.1556/1886.2017.00001.
13. Bakhru H. K. Healing through natural foods. — Mumbai: JAICO, 2016. — 225 p.
14. Bäuml S. Heilpflanzen-Praxis heute: Porträts, Rezepturen, Anwendung. — München: Urban & Fischer, 2007. — 989 S.
15. Belgaumi U. I., Patil S., Gandhi J. M. et al. The many therapeutic applications of Nigella sativa — a review of literature // J. Evo-

- lution Med. Dent. Sci.— 2020. —N 9(30).— P. 2151—2157. doi: 10.14260/jemds/2020/469.
16. Chahal K. K., Singh R., Kumar A. et al. Chemical composition and biological activity of *Coriandrum sativum* L.: A review // *Indian Journal of Natural Products and Resources*.— 2017.— N 8(3).— P. 193—203.
 17. Farshori N. N., Al-Sheddi E. S., Al-Oqail M. M. et al. Anticancer activity of *Petroselinum savitum* seed extracts on MCF-7 human breast cancer cells // *Asian Pac. J. of Cancer Prev.*— 2013.— Vol. 14(10).— P. 5719—5723.
 18. Farzaei M. H., Abbasabadic Z., Ardekanide M. R. et al. Parsley: a review of ethnopharmacology, phytochemistry and biological activities // *J. Traditional Chinese Medicine*.— 2013.— Vol. 33(6).— P. 815—826. doi: 10.1016/S0254-6272(14)60018-2.
 19. Fatemeh Y., Siassi F., Rahimi A. The effect of cardamom supplementation on serum lipids, glycemic indices and blood pressure in overweight and obese pre-diabetic women: a randomized controlled trial // *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*.— 2017.— Vol. 16.— P. 40—48. doi: 10.1186/s40200-017-0320-8.
 20. Gaber El-Saber B., Alkazmi L. M., Lamiaa G. W. et al. *Syzygium aromaticum* L. (Myrtaceae): Traditional uses, bioactive chemical constituents, pharmacological and toxicological activities // *Biomolecules*.— 2020.— Vol. 10(2).— P. 202. doi: 10.3390/biom10020202.
 21. Guerra F. Q. S., Mendes J. M., de Sousa J. P. et al. Increasing antibiotic activity against a multidrug-resistant *Acinetobacter* spp. by essential oils of *Citrus limon* and *Cinnamomum zeylanicum* // *Natural Product Research*.— 2012.— Vol. 26(23).— P. 2235—2238. doi: 10.1080/14786419.2011.647019.
 22. Gupta S. K., Sharma A. Medicinal properties of *Zingiber officinale* Roscoe — A review // *IOSR Journal of Pharmacy and Biological Sciences*.— 2014.— Vol. 9(5).— P. 124—129.
 23. Hajlaoui H., Arraouadi S., Nouri E. et al. Antimicrobial, antioxidant, anti-acetylcholinesterase, antidiabetic, and pharmacokinetic properties of *Carum carvi* L. and *Coriandrum sativum* L. essential oils alone and in combination // *Molecules*.— 2021.— Vol. 26(12).— P. 3625. doi: 10.3390/molecules26123625.
 24. Hamidpour P., Hamidpour S., Elias G. *Rosmarinus officinalis* (Rosemary): A novel therapeutic agent for antioxidant, antimicrobial, anticancer, antidiabetic, antidepressant, neuroprotective, anti-inflammatory, and anti-obesity treatment // *Biomed. J. Sci. & Tech Res.*— 2017.— Vol. 1(4). doi: 10.26717/BJSTR.2017.01.000371.
 25. Ho L. T. F., Chan K. K. H., Chung V. C. H., Leung T. H. Highlights of traditional Chinese medicine frontline expert advice in the China National Guideline for COVID-19 // *Eur. J. Integr. Med.*— 2020.— N 3.— 101116.
 26. Issac A., Gopakumar G., Kuttan R. et al. Safety and anti-ulcerogenic activity of a novel polyphenol-rich extract of clove buds (*Syzygium aromaticum* L.) // *Food Funct.*— 2015.— Vol. 3.— P. 842—852. doi: 10.1039/c4fo00711e.
 27. Singletary K. W. *Oregano*: Overview of the literature on health benefits // *Nutrition Today*.— 2010.— Vol. 45(3).— P. 129—138. doi: 10.1097/NT.0b013e3181dec789.
 28. Kocaadam B., Şanlıer N. Curcumin, an active component of turmeric (*Curcuma longa*), and its effects on health // *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.*— 2017.— Vol. 57.— P. 2889—2895.
 29. Kumari I., Kaurav H., Chaudhary G. *Myristica fragrans* (Jaiphal): A significant medicinal herbal plant // *International Journal for Research in Applied Sciences and Biotechnology*.— 2021.— Vol. 8(2).— P. 213—224. doi: 10.31033/ijrasb.8.2.27.
 30. Kunnumakkara A. B., Bordoloi D., Harsha C. et al. Curcumin mediates anticancer effects by modulating multiple cell signaling pathways // *Clin. Sci.*— 2017.— Vol. 131.— P. 1781—1799. doi: 10.1042/CS20160935.
 31. Luo H., Tang Qiao-Ling, Shang Ya-Xi. et al. Can Chinese medicine be used for prevention of Corona Virus Disease 2019 (COVID-19)? A review of historical classics, research evidence and current prevention programs // *Chin. J. Integr. Med.*— 2020.— Vol. 26(4).— P. 243—250. doi: 10.1007/s11655-020-3192-6.
 32. Marengoni A., Angleman S., Fratiglioni A. Prevalence of disability according to multimorbidity and disease clustering: a population-based study // *J. Comorbidity*.— 2011.— Vol. 1(1).— P. 11—18. doi: 10.15256/joc.2011.1.3.
 33. Perucka I., Materska M. Antioxidant vitamin contents of capsicum annum fruit extracts as affected by processing and varietal factors // *Acta Sci. Pol., Technol. Aliment.*— 2007.— Vol. 6(4).— P. 67—74.
 34. Prakash E., Gupta D. K. Cytotoxic activity of ethanolic extract of *Myristica fragrans* (Houtt) against seven human cancer cell lines // *Universal Journal of Food and Nutrition Science*.— 2013.— Vol. 1(1).— P. 1—3. doi: 10.13189/ujfns.2013.010101.
 35. Rakesh K. J., Soulimani R. Ethno-medicinal and phytochemical potential of *Carum carvi* Linn. and *Cuminum cyminum*: A review // *International Journal of Pharmacognosy and Life Science*.— 2020.— Vol. 1(1).— P. 33—37. doi: 10.33545/27072827.2020.v1.i1a.7.
 36. Ranasinghe P., Pigera S., Premakumara S. et al. Medicinal properties of «true» cinnamon (*Cinnamomum zeylanicum*): a systematic review // *BMC Complementary and Alternative Medicine*.— 2013.— Vol. 13.— P. 275. doi: 10.1186/1472-6882-13-275.
 37. Saleh B. K., Omer A., Teweldemedhin B. Medicinal uses and health benefits of chili pepper (*Capsicum* spp.): a review // *MOJ. Food Processing & Technology*.— 2018.— Vol. 6(4).— P. 325—328. doi: 10.15406/mojfpt.2018.06.00183.
 38. Shahrajabian M. H., Sun W., Cheng Q. Chemical components and pharmacological benefits of Basil (*Ocimum basilicum*): a review // *International Journal of Food Properties*.— 2020.— Vol. 23(1).— P. 1961—1970. doi: 10.1080/10942912.2020.1828456.
 39. Shahrajabian M. H., Wenli Sun, Hong Shen. et al. Chinese herbal medicine for SARS and SARS-CoV-2 treatment and prevention, encouraging using herbal medicine for COVID-19 outbreak // *Acta Agriculturae Scandinavica, Section B. Soil & Plant Science*.— 2020.— Vol. 70(5).— P. 437—443. doi: 10.1080/09064710.2020.1763448.
 40. Srivastava A. K., Singh V. K. Biological action of *Piper nigrum* — the king of spices // *European Journal of Biological Research*.— 2017.— Vol. 7(3).— P. 223—233. doi: 10.5281/zenodo.839039.
 41. Sun W., Shahrajabian M. H., Cheng Q. Anise (*Pimpinella anisum* L.), a dominant spice and traditional medicinal herb for both food and medicinal purposes // *Cogent Biology*.— 2019.— Vol. 5.— 1, 1673688. doi: 10.1080/23312025.2019.1673688.
 42. Hewlings S. J., Kalman D. S. Curcumin: A review of its' effects on human health. *Foods*.— 2017.— Vol. 6(10).— P. 92. doi: 10.3390/foods6100092.
 43. Tang E. L., Rajarajeswaran J., Fung S., Kanthimathi M. S. *Petroselinum crispum* has antioxidant properties and migration of cancer cells // *J. Sci. of Food & Agric.*— 2015.— Vol. 95(13).— P. 2763—2771. doi: 10.1009/yista.7078.
 44. Tyagi S., Chirag G., Poonam D. et al. Importance of garlic (*Allium Sativum*): an exhaustive review // *Journal of Drug Discovery and Therapeutics*.— 2013.— Vol. 1(4).— P. 23—27.
 45. Varga J., Flammer A. Y., Steiger P. et al. Endothelial cell infection and endothelitis in COVID-19 // *The Lancet*.— 2020.— Vol. 395(2).— P. 1417—1418.
 46. Voloshyn O. I., Vlasys L. I., Voloshyna L. O. et al. Ginger as a spice with diverse therapeutic and prophylactic properties: prospects of application in modern conditions (review of publications) // *J. One Health & Nutrition Problems of Ukraine*.— 2020.— N 2.— P. 96—102. doi: 10.33273/2663-9726-2020-53-2-96-101.
 47. Voloshyn O., Vlasys L., Voloshyna L. et al. The sense of health nutrition in the rehabilitation treatment of patients with post covid syndrome (first experience) // *J. One Health and Nutrition Problems of Ukraine*.— 2021.— N 2.— P. 15—27. ISSN 2663—9726. doi: 10.33273/2663-9726.
 48. Wallace E., Salisbury C., Guthrie B. et al. Managing patients with multimorbidity in primary care // *BMJ*.— 2015.— Vol. 350.— P. 27—30. doi: 10.1136/bmj.h176.
 49. Yang Y., Md S. I., Wang J. et al. Traditional Chinese medicine in the treatment of patients infected with 2019-New Coronavirus (SARS-CoV-2): A review and perspective // *Int. J. Bid. Sci.*— 2020.— Vol. 16(10).— P. 1708—1717. doi: 10.7150/ijbs.45538.
 50. Złotek U., Szychowski K. A., Świeca M. Potential in vitro antioxidant, anti-inflammatory, antidiabetic, and anticancer effect of arachidonic acid-elicited basil leaves // *Journal of Functional Foods*.— 2017.— Vol. 36.— P. 290—299. doi: 10.1016/j.jff.2017.07.024.

L. A. Voloshina, E. I. Voloshin, E. I. Dogolich, I. V. Prisyazniuk

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi

Spices as one of the important agents to enhance dietary rehabilitation of patients with the phenomena of poly- and comorbidity and infectious processes in the context of the latest achievements. Literature review and discussion

The authors substantiate the wider use of spices in the dietary rehabilitation of patients with the phenomena of poly- and comorbidity, infectious processes based on the analysis of the latest scientific research on their pharmacological properties. An information search has been carried out in print and electronic publications, search scientific databases using methods of analysis, comparison and generalization of the obtained data. It has been established that in recent years the world medical and biological community has significantly increased interest in spices such as ginger, turmeric, cinnamon, garlic, parsley, onion, basil, cloves, coriander, cardamom, peppers, dill, cumin, blackberries, nutmeg, rosemary. It has been revealed that all of them possess the following actions with various intensity: anti-inflammatory, antispasmodic, analgesic, antioxidant, antibacterial, antiviral, antifungal, hypocholesterolemic. Some of them have antitumor, hypoglycemic, anticoagulant, antidepressant, nootropic, diuretic effects. According to the dominant properties, the authors grouped spices, which allows doctors to use them in dietary rehabilitation in a differentiated way, according to the pathogenetic features of different diseases, especially in the phenomena of poly- and comorbidity. Prospects for wider use of spices in tumors, diabetes, immunodeficiency and chronic infectious diseases are noted. The authors elucidated their own experience of successful use of species in the complex rehabilitation of patients with post-COVID syndrome. The novel scientific data on the pharmacological, metabolic, poly-organ, system-regulatory properties of spices enable their wide application in the comprehensive rehabilitation of patients with poly- and comorbidities and infectious processes.

Keywords: spices, pharmacological properties, polymorbidity, comorbidity, rehabilitation.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Волошина Л.О., Волошин О.І., Доголіч О.І., Присяжнюк І.В. Спеції як один з важливих засобів посилення дієтичної реабілітації хворих з явищами поліморбідності, коморбідності та інфекційними процесами у контексті новітніх досягнень. Огляд літератури та дискусія // Український терапевтичний журнал. – 2022. – № 1–2. – С. 87–93. <http://doi.org/10.30978/UTJ2022-1-87>.
- Voloshina LA, Voloshin EI, Dogolich EI, Prisyazniuk IV. Spices as one of the important agents to enhance dietary rehabilitation of patients with the phenomena of poly- and comorbidity and infectious processes in the context of the latest achievements. Literature review and discussion [in Ukrainian]. Ukrainian Therapeutic Journal. 2022;1–2:87–93. <http://doi.org/10.30978/UTJ2022-1-87>.

Умови публікації в «Українському терапевтичному журналі»

Статті публікуються українською або англійською мовою.

Авторський оригінал має містити:

- індекс УДК; назву статті; прізвища та ініціали авторів; назву установи, де працюють автори, міста, країни (для іноземців);
- текст (стаття — до 9 с.; огляд, проблемна стаття — до 12 с.; коротка інформація — до 3 с.). Питання про публікацію в журналі великої за обсягом інформації вирішується індивідуально;
- список цитованої літератури (загальна кількість не повинна перевищувати 20, для оглядів — 50, при цьому 50 % з них мають бути менше ніж п'ятирічної давнини);
- резюме з повним заголовком статті, прізвищами та ініціалами авторів, ключовими словами (від 5 до 10 слів чи словосполучень, що розкривають зміст статті) двома мовами: українською та англійською (переклад має бути якісним і точним);
- поштову та електронну адресу, номер телефону одного з авторів для опублікування в журналі;
- фотографію першого автора (якщо авторів більше двох або один автор) або фотографії двох авторів (якщо авторів двоє). Фотографії мають бути не меншими ніж 3 × 4 см;
- заповнений бланк ліцензійних умов використання наукової статті (у попередньому номері на останній сторінці);
- номери телефонів для забезпечення оперативного зв'язку редакції з авторами.

Додатково двома мовами надаються: прізвища, імена, по батькові всіх авторів, назви установ, в яких працюють автори, міста, наукові ступені, звання, посади, контактні дані. **УВАГА!** Прізвища та імена редакцією не коригуються, друкуються в авторській редакції.

Статтю підписують усі автори та надсилають у редакцію з офіційним направленням від закладу, в якому виконано роботу.

В кінці статті подають дані щодо конфлікту інтересів (наприклад, конфлікту інтересів немає) та участі кожного автора у написанні статті (концепція і дизайн дослідження; збір матеріалу; обробка матеріалу; статистична обробка даних; написання тексту; редагування тощо).

Називаючи лікарський препарат, перевагу надавати міжнародній непатентованій назві (INN), її писати з малої літери.

СТАТТЯ має містити нові наукові дані (для оглядів) та нові наукові результати (для оригінальних досліджень).

СТРУКТУРА основного тексту статті має відповідати загальноприйнятій структурі для наукових статей.

Так, статті, що містять результати експериментальних досліджень, зокрема дисертаційних, і розміщені під рубрикою «Оригінальні дослідження», складаються з таких розділів: «Вступ», «Мета роботи», «Матеріали та методи», «Результати та обговорення», «Висновки».

У вступі необхідно чітко сформулювати мету роботи, яка відповідає на питання: що досліджується, в яких осіб (хворих), яким методом. У розділі «Матеріали та методи», крім основних дослідницьких методів, обов'язково слід зазначити методи статистичної обробки. Наводячи результати дослідження, не слід дублювати дані таблиць і рисунків, варто обмежитися найважливішими відомостями. В обговоренні нові й важливі аспекти своєї роботи необхідно порівняти з даними інших дослідників, не повторюючи інформацію зі вступу чи результатів. Висновки статті мають розкривати проблему (давати відповідь), порушену в меті роботи.

РЕЗЮМЕ ДО СТАТТІ, в якій публікуються результати експериментальних досліджень, повинно мати ту саму структуру, що й стаття, і містити ті самі рубрики.

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

Кожна публікація не англійською мовою супроводжується анотацією англійською мовою обсягом не менш як 1800 знаків, включаючи ключові слова. Кожна публікація не українською мовою супроводжується анотацією українською мовою обсягом не менш як 1800 знаків, включаючи ключові слова.

ФОТОГРАФІЇ, ЕХОГРАМИ, виконані професійно вручну **МАЛЮНКИ** подають в оригіналі (на зворотному боці ілюстрацій мають бути зазначені прізвища авторів, назва статті, номер та підпис до рисунка, верх та низ зображення) або в електронному вигляді (відскановані з роздільністю не менше 300 dpi і збережені у форматах TIFF чи JPEG). Фотографії пацієнтів подають з їхньої письмової згоди або в такому вигляді, щоб особу хворого неможливо було встановити.

СПИСКИ ЛІТЕРАТУРИ складають тільки за алфавітом: спочатку праці українською та російською мовами (кирилицею), а потім латиницею. Порядок оформлення: для монографій — прізвище, ініціали, назва книжки, місце видання (місто, видавництво), рік, кількість сторінок; для статей із журналів та збірників — прізвище, ініціали, повна назва статті, стандартно скорочена назва журналу або назва збірника, рік видання, том, номер, сторінки (початкова і остання), на яких вміщено статтю. **УВАГА!** У зв'язку з необхідністю створення англомовного сайту як однієї з вимог входження до міжнародних наукометричних баз, вносяться зміни до оформлення списків літератури. Бібліографічні посилання кирилицею дублюють англійською мовою (назву беруть з англійського резюме) і позначають мову написання статті в дужках (Ukrainian) або (Russian). Якщо в першоджерелі немає резюме, слід зробити кваліфікований переклад (в цьому разі назва береться в квадратні дужки) або транслітерацію назви латинськими літерами. З української мови прізвища автоматично можна транслітерувати згідно зі стандартом КМУ 2010 (паспортний) в Інтернеті за посиланням <http://translit.kh.ua/?passport>, географічні назви згідно зі стандартом УКППТ 1996 (спрощений) за посиланням <http://www.translit.kh.ua/?geo>. Транслітерацію з російської мови можна зробити за посиланням <http://ru.translit.net/?account=bsi>. Наприкінці потрібно вказувати унікальний цифровий ідентифікатор статті DOI, якщо такий є. Перевірити наявність у статті ідентифікатора DOI можна на сайтах <http://search.crossref.org> чи <http://www/citethisforme.com>. Для отримання інформації щодо DOI потрібно ввести в пошуковий рядок назву статті англійською мовою.

Усі наукові статті, що надійшли до редакції, підлягають рецензуванню та редагуються відповідно до умов публікації в журналі. Для всіх статей визначається рівень унікальності авторського тексту за допомогою програмного забезпечення, що встановлює рівень унікальності статті (Unplag: <https://ua.unplag.com/freepLAGIarismchecker>). Редакція залишає за собою право змінювати стиль оформлення статті. За необхідності стаття може бути повернена авторам для доопрацювання та відповідей на запитання.

Коректура авторам не висилається, вся додрукарська підготовка проводиться редакцією за авторським оригіналом. Відхилені рукописи авторам не повертають.

Передрук статей можливий лише з письмової згоди редакції та з посиланням на журнал.

Статті надсилати на адресу:

03179, м. Київ, вул. Академіка Єфремова, 19а, оф. 3

E-mail: vitapol3@gmail.com